

Importance de l'anamnèse

Anémie «récréative»

Dr méd. Valentine Simonet^a; Dr méd. Ludivine Roch^a; Dr méd. Mitja Nabergoj^b^a Service de médecine interne générale, Hôpitaux Riviera Chablais, site de Rennaz; ^b Service d'hématologie, Institut Central des Hôpitaux (ICH), Hôpital du Valais, Sion

Description du cas

Un homme de 43 ans est hospitalisé pour une toux et dyspnée depuis une semaine, associées à une asthénie et sensation de malaise depuis 15 jours. Une pneumonie est diagnostiquée et une antibiothérapie intraveineuse débutée. L'anamnèse par système est sans particularité.

Les antécédents notables du patient sont une dépression et schizophrénie. Le patient consomme de longue date de la cocaïne et du cannabis et inhale quotidiennement du nitrite d'amyle («poppers») depuis trois mois.

À l'examen physique, le patient est pâle, afébrile, tachycarde, normotendu; sa saturation est de 88 % à l'air ambiant.

Le bilan biologique révèle une hémoglobine (Hb) à 97 g/l (norme [n]: 133–177), avec un volume globulaire moyen (MCV) de 88 fl (n: 80–100) et une concentration corpusculaire moyenne de l'Hb (MCHC) de 340 g/l (n: 320–370), des réticulocytes à 195 G/l (n: 25–75), une légère neutrophilie et une thrombocytose. La protéine C-réactive (CRP) est à 30,9 mg/l (n: <3). Les fonctions hépatique et rénale sont normales. Le CT scanner thoracique confirme une pneumonie du lobe inférieur gauche. Les différentes cultures microbiologiques (sang, expectorations) reviendront négatives.

Question 1

Quel serait à ce stade votre diagnostic le plus probable?

- a) Anémie sur déficit en vitamine B₁₂
- b) Anémie ferriprive
- c) Anémie d'origine toxique sur alcool
- d) Anémie d'origine oncologique avec infiltration de la moelle
- e) Anémie hémolytique (AH) ou hémorragique

Le taux d'Hb, les indices érythrocytaires normaux et un taux de réticulocytes supérieur à 120 G/l posent le diagnostic d'anémie normocytaire normochrome régénérative. Un déficit en vitamine B₁₂ est peu probable l'anémie n'étant pas macrocytaire; une carence martiale manifeste se traduirait par une anémie hypochrome et microcytaire. Des tests hépatiques normaux et l'absence de thrombopénie rendent peu probables une origine toxique sur alcool, tout comme une infiltration de la moelle au vu de l'allure régénérative de l'anémie. Les deux étiologies les plus fréquentes d'une anémie normocytaire normochrome régénérative restent l'hémorragie et l'hémolyse.

Question 2

Parmi les examens suivants à visée étiologique, quel est le moins approprié dans la poursuite de votre démarche?

- a) Le dosage de l'haptoglobine, des lactates déshydrogénases (LDH) et de la bilirubine
- b) Un frottis sanguin
- c) La recherche de sang occulte dans les selles
- d) Une biopsie de moelle
- e) Un test direct à l'antiglobuline (TDA)

Une hémolyse est investiguée par un bilan biologique complet (haptoglobine, LDH, bilirubine) ainsi qu'un TDA pour la caractériser. La recherche de sang occulte dans les selles oriente vers une spoliation digestive à bas bruit. L'analyse morphologique des globules rouges (GR) par un frottis sanguin périphérique permet de caractériser l'anémie. Il n'y a pas d'indication à une biopsie de moelle osseuse, l'anémie régénérative parlant en faveur d'une moelle fonctionnelle.

Chez notre patient, il n'y a pas de sang dans les selles; l'anamnèse ne révèle de plus aucune autre source de spoliation ORL ou urinaire. La bilirubine indirecte est augmentée à 23 µmol/l (n: <12), l'haptoglobine diminuée à 0,43 g/l (n: 0,72–1,92), et le dosage des LDH est nor-

Quel est votre diagnostic?

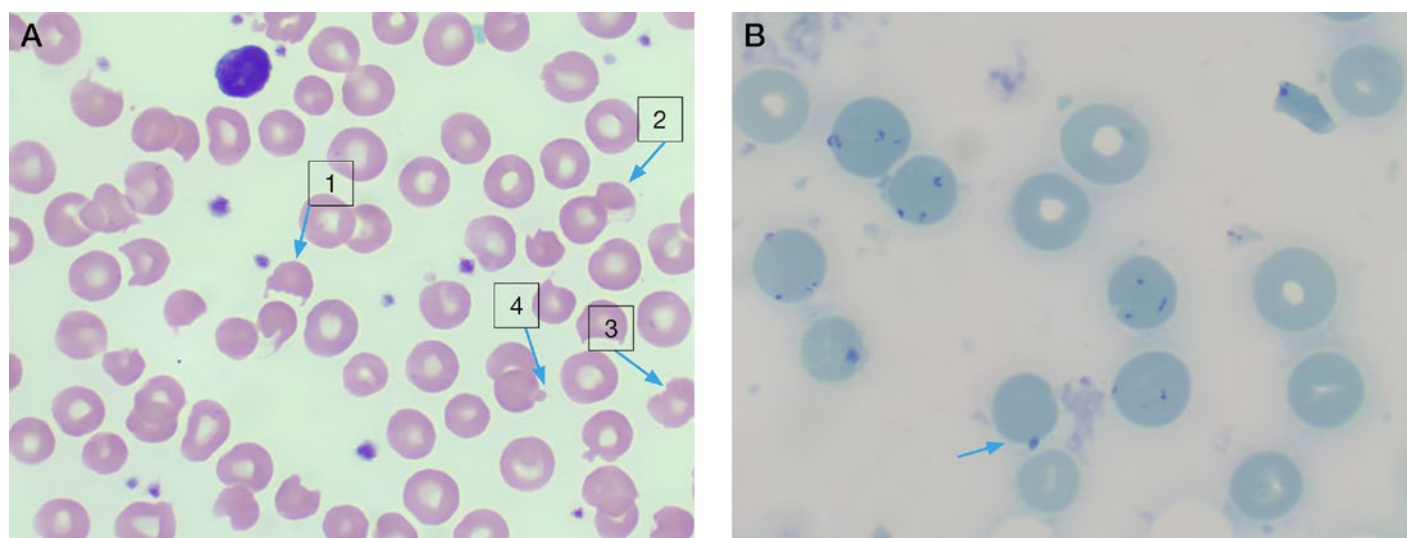


Figure 1: Frottis sanguin périphérique, élargissement 50 x. **A)** Coloration de Romanowsky, montrant une poikilocytose marquée avec la présence de schizocytes (1), d'hémighosts (2), d'hématies mordues ou «bite cells» (3) et la présence de petites protrusions de la marge des érythrocytes (4). **B)** Coloration supravitale au nouveau bleu de méthylène, montrant la présence d'une réticulocytose et la présence de corps de Heinz (flèche).

mal. Le TDA est négatif. Le diagnostic d'anémie hémolytique non immune (AHNI) est retenu [1].

Le frottis sanguin périphérique en coloration de Romanowsky révèle une poikilocytose avec la présence de schizocytes, d'«hémighosts cells» (cellules mi-fantômes), d'hématies mordues ou «bite cells» ainsi que des protrusions de la marge des érythrocytes. La coloration supravitale au nouveau bleu de méthylène met en évidence la présence de corps de Heinz (fig. 1).

Question 3

Vu les anomalies morphologiques des globules rouges trouvées au frottis sanguin, quelle pathologie la plus probable évoquez-vous?

- a) Une microangiopathie thrombotique (MAT)
- b) Un stress oxydatif de l'Hb
- c) Une cirrhose éthylique
- d) Une asplénie fonctionnelle
- e) Une intoxication au plomb

Malgré la présence de schizocytes, l'absence de thrombopénie avec atteinte rénale ou neurologique rendent une MAT peu probable. La présence de «hémighosts cells», de «bite cells» et des schizocytes témoignent de la destruction partielle des hématies par un stress oxydatif de l'Hb [2]. Les «hémighosts cells» sont des hématies dont l'Hb est concentrée à un pôle de la cellule et s'observent surtout chez les patientes et patients déficitaires en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD) en crise hémolytique sévère, liée à un stress oxydatif puissant. Les corps de Heinz sont un petit agrégat composé d'Hb précipitée, qui, dénaturée, s'accroche à la membrane cellulaire du GR; ils se forment dans les agressions oxydatives de

l'Hb et accompagnent souvent la formation de méthémoglobine. Les «bite cells» sont des hématies amputées d'une partie de leur surface; elles sont évocatrices d'un stress oxydatif et témoignent de l'action d'épuration de la rate. Dans le cas d'une cirrhose éthylique avec hémolyse, on recherchera des acanthocytes (GR déformés par l'accumulation de lipoprotéine mutée). Lors d'une splénectomie, d'une asplénie fonctionnelle ou congénitale, on retrouve des corps de Howell-Jolly (fragment de noyau intra-érythrocytaire). Finalement, lors d'une intoxication au plomb, on retrouvera des ponctuations basophiles [1, 2].

Nous complétons le bilan de cette AHNI sur probable stress oxydatif de l'Hb par une méthémoglobinémie qui s'avère normale (0,9%). Une intoxication au plomb est exclue par une plombémie normale.

Question 4

Parmi les pathologies suivantes, laquelle n'est pas connue pour induire une destruction de l'érythrocyte?

- a) Drépanocytose
- b) Addiction à la cocaïne
- c) Déficit en G6PD
- d) Inhalation de nitrite d'amyle ou «poppers»
- e) Babésiose

La drépanocytose (ou anémie falciforme) est une maladie génétique héréditaire caractérisée par une malformation de l'Hb due à une mutation de la beta-globine et engendrant une déformation des GR qui deviennent fragiles et rigides. La polymérisation de l'hémoglobine entraîne des phénomènes d'oxydation de la membrane du GR. Ces anomalies favorisent l'hémolyse et l'occlu-

sion consécutive des petits vaisseaux en périphérie (crises vaso-occlusives) dont les symptômes sont des douleurs paroxystiques principalement osseuses, abdominales et thoraciques [2]. Si les effets délétères psychiques (agitation, psychose) et physiques (troubles cardio-vasculaires, pulmonaires, hépatiques) d'une addiction à la cocaïne sont bien documentés, la cocaïne n'aurait pas d'effet toxique direct sur la membrane des globules rouges [3]. Le G6PD réduit le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP) en NADPH, le rendant fonctionnel pour lutter contre le stress oxydatif du GR. Lors d'un déficit en G6PD, les GR sont plus sensibles au stress oxydatif [4-6] et sujets à une hémolyse induite par un agent oxydant. Les nitrites sont de puissants oxydants pour l'Hb qui, oxydée, se transforme en méthémoglobine et ne peut plus fixer ni transporter l'oxygène [2, 7]. La babésiose est une infection due à un protozoaire *Babesia* spp. L'infection se manifeste classiquement par un état fébrile et une AH par invasion et destruction du GR [1, 8]. Le tableau 1 résume les différentes étiologies d'anémie hémolytique évoquées.

Notre patient n'est pas connu pour une drépanocytose, ni ne présente des symptômes typiques orientant vers ce diagnostic. Le test fonctionnel de l'activité G6PD est normal, excluant ce diagnostic. Il n'a pas été piqué par une tique et une sérologie négative exclut une babésiose. L'anamnèse soigneuse du patient ne révélant qu'une consommation de cocaïne et de nitrite d'amyle par inhalation, nous évoquons le diagnostic d'AHNI d'origine toxique sur utilisation quotidienne de «poppers».

Tableau 1: Cause des anémies hémolytiques [1]

Cause intra-corpusculaire	Cause extra-corpusculaire
Hémoglobinopathies: <i>p. ex. déranocytose:</i> Environ 0,3% des personnes d'origine africaine ou afro-américaine sont porteuses de deux copies du gène et développent la maladie.	Immuno-médié: <i>p. ex. anémie hémolytique auto-immune à anticorps chaud:</i> 60–70% des anémies auto-immunes (dont l'incidence est de 1/35 000 en Europe centrale).
Défaut membranaire: <i>p. ex. sphérocytose:</i> Le plus commun dans le nord de l'Europe ou la prévalence est de 0,02 à 0,05%.	Infectieux: <i>p. ex. babésiose:</i> Rare, le plus souvent chez les sujets ayant subi une splénectomie.
Défaut enzymatique: <i>p. ex. déficience en G6PD:</i> 400–500 millions de personnes atteintes dans le monde entier.	Microangiopathie thrombotique: <i>p. ex. syndrome hémolytique urémique:</i> Prévalence 1/100 000 en Europe.

G6PD: glucose-6-phosphate déshydrogénase.
Remarque: une faute de frappe dans le titre du tableau a été corrigée dans la version en ligne.

Correspondance

Dr méd. Valentine Simonet
Service de médecine interne
Centre hospitalier universitaire vaudois (CHUV)
Rue du Bugnon 46
CH-1011 Lausanne
valentine.simonet[at]chuv.ch

Ethics Statement

Un consentement éclairé écrit est disponible pour la publication.

Conflict of Interest Statement

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

Références

1 Loustau V, Guillaud C, Garçon L, Godeau B, Michel M. Anémie hémolytique chez l'adulte: principales causes et démarche diagnostique. *Presse Med.* 2011;40:470–85.
2 Fenneteau O. Anomalies morphologiques erythrocytaires. *Horizons Hémo.* 2014; 4(1):31–34.
3 Docherty JR, Alsufyani HA. Pharmacology of Drugs used as stimulants. *J Clin Pharmacol.* 2021;61 Suppl 2:S53–S69.
4 Reggad A, Ficko C, Andriamanantena D, Plateau C, Rapp C. Anémie hémolytique aigüe par inhalation de nitrite d'amyle chez un patient infecté par le VIH. [Acute hemolytic anemia in an HIV patient after inhalation of amyl nitrite]. *Med Mal Infect.* 2012;42:619–20.
5 Costello C, Pourgourides E, Youle M. Amyl nitrite induced acute haemolytic anaemia in HIV-antibody positive man. *Int J STD AIDS.* 2000;11:334–5.
6 Neuberger A, Fishman S, Golik A. Hemolytic anemia in a G6PD-deficient man after inhalation of amyl nitrite ("Poppers"). *Isr Med Assoc J.* 2002;4:11.
7 Graves TD, Mitchell S. Acute haemolytic anaemia after inhalation of amyl nitrite. *J R Soc Med.* 2003;96(12):594–5.
8 Vannier EG, Diuk-Wasser MA, Ben Mamoun C, Krause P. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am.* 2015;29:357–70.
9 Elshikh AH, Kango G, Baalbaki M, Lankowsky J, Bawa A. Amyl Nitrite-Induced Hemolytic Anemia: Acute Therapy and Prevention. *Cureus.* 2021;13(7):e16099
10 Modarai B, Kapadia YK, Kerins M, Terris J. Methylene blue: a treatment for severe methaemoglobinemia secondary to misuse of amyl nitrite. *Emerg Med J.* 2002;19:270–1.
11 Wu LT, Ringwalt CL. Inhalant use and disorders among adults in the United States. *Drug Alcohol Depend.* 2006;85:1–11.
12 Bradberry SM, Whittington RM, Parry DA, Vale JA. Fatal methemoglobinemia due to inhalation of isobutyl nitrite. *Clin Toxicol.* 1994;32:179–84.

Question 5

Dans le contexte clinique de notre patient, quel sera le traitement le plus approprié?
a) L'arrêt de la substance incriminée
b) L'administration de bleu de méthylène
c) Une transfusion sanguine
d) L'oxygénation hyperbare
e) Une corticothérapie

L'AH secondaire au nitrite d'amyle inhalé se traite par l'arrêt de la substance et par des soins de soutien [9]. Si l'AH est associée à une méthémoglobinémie, un traitement de bleu de méthylène peut être instauré permettant la reconversion de la méthémoglobine en oxy-hémoglobine. L'indication à ce traitement dépend du taux absolu de méthémoglobinémie (>30%) ou est d'emblée posée si des signes d'hypoxie sévère sont présents [10]. Le bleu de méthylène diminue la méthémoglobinémie, par un mécanisme intra-érythrocytaire dépendant de la G6PD. Il ne peut être utilisé chez les patientes et patients présentant un déficit en G6PD, qui seront traités par transfusion ou encore par oxygénothérapie hyperbare [10]. La corticothérapie n'est pas indiquée car il ne s'agit pas d'une anémie hémolytique auto-immune.

Au cours du séjour hospitalier et après arrêt de la consommation de «poppers», le taux d'Hb du patient s'est progressivement amélioré. Trois semaines après sa sortie, après l'arrêt d'inhalation de «poppers» et malgré la reprise de sa consommation de cocaïne et de cannabis, un contrôle hématologique a permis de constater une normalisation des valeurs d'Hb, des paramètres d'hémolyse, et de la morphologie des GR. Ces constatations renforcent voire confirment l'hypothèse d'une AHNI causée par l'abus de nitrite d'amyle.

Discussion

Chez notre patient, aucune cause d'AH autre que l'inhalation quotidienne (une fois par jour) de nitrite d'amyle au cours des trois derniers mois n'a été retrouvée. Cette consommation récente pourrait expliquer l'hémolyse légère même en l'absence de déficit en G6PD.

Les nitrites représentent un stress oxydatif pour l'Hb [2, 7]. La sensibilité de l'Hb au stress oxydatif causé par les «poppers» a été historiquement liée à un déficit en G6PD, mais peut survenir même sans ce déficit [7]. Outre la formation de méthémoglobine, l'oxydation peut induire, dans les érythrocytes, la formation et la précipitation de l'Hb en corps de Heinz, de manière dose-dépendante [7, 9, 10].

Après l'alcool, le tabac et le cannabis, les «poppers» sont les substances récréatives et psychoactives les plus utilisées chez les adultes de plus de 18 ans. Faciles d'accès, cette consommation est le plus souvent banalisée vu ses effets immédiats courts et son absence d'accoutumance [11]. Or cette consommation n'est pas anodine, avec de nombreux effets secondaires immédiats (hypotension, tachycardie, troubles du rythme cardiaque) et des effets secondaires à plus long terme moins connus comme une AH. De très rares cas de méthémoglobinémie fatale ont également été rapportés [12].

Finalement, notre cas illustre l'importance, chez un individu à risque, d'une anamnèse détaillée de la prise de drogues ou médicament, notre patient n'ayant pas d'emblée mentionné l'inhalation quotidienne de «poppers».

Réponses

Question 1: e. Question 2: d. Question 3: b. Question 4: b. Question 5: a.



Dr méd. Valentine Simonet
Service de médecine interne générale,
Hôpitaux Riviera Chablais,
site de Renzaz