

Département de médecine communautaire,
de premier recours et des urgences
Service de médecine de premier recours

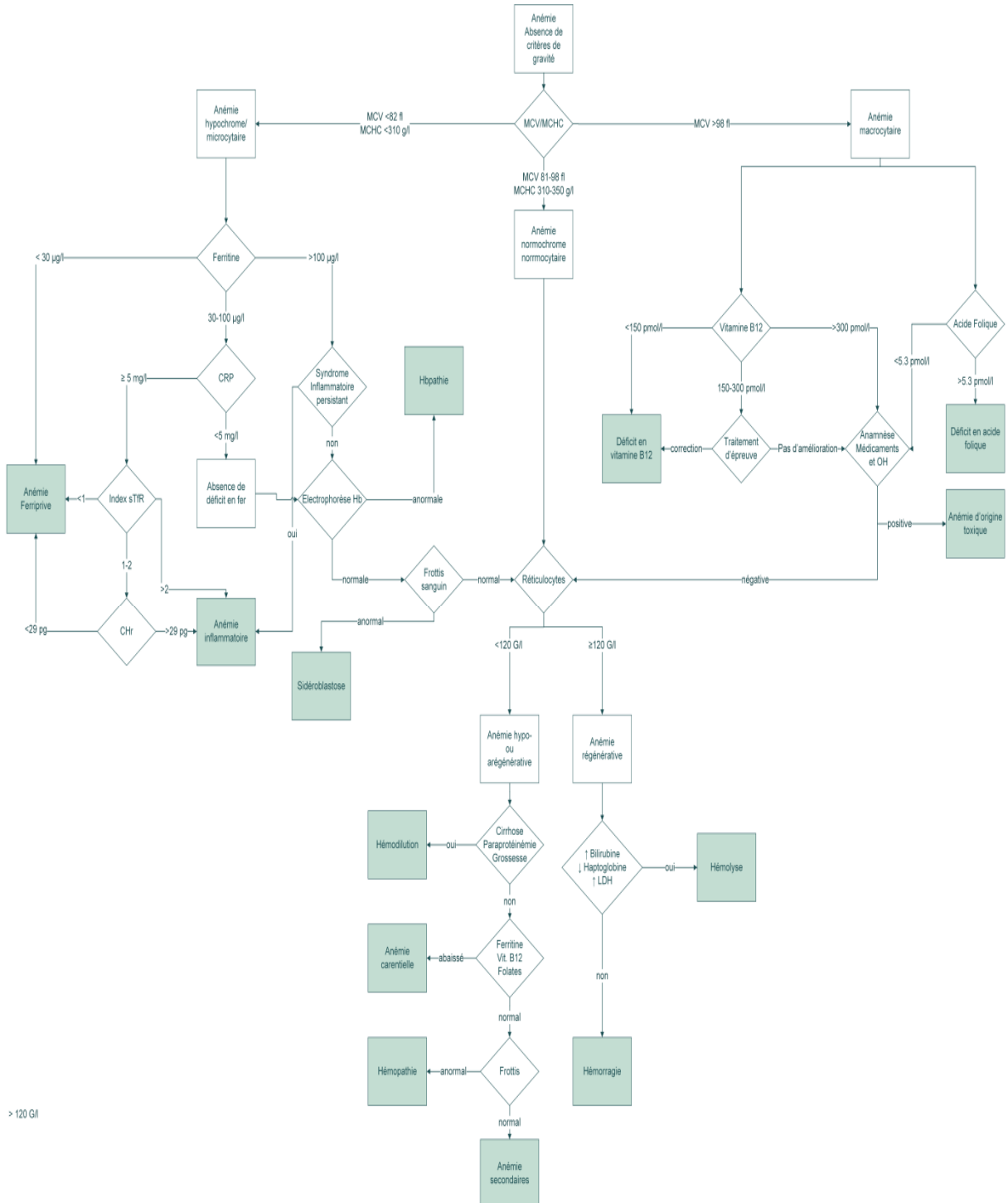
ANEMIE

Dr J. Barro (DMCPRU), Dr A. Casini (Service d'hématologie), Dr K. Samii (Service d'hématologie)

2013

LES POINTS À RETENIR

- Lorsque l'on met en évidence une anémie, il faut en rechercher la cause
- L'anémie ferriprive est la plus fréquente en médecine de premier recours, mais il faut systématiquement évoquer un diagnostic différentiel
- Le traitement d'une anémie ferriprive consiste en une substitution martiale ET la recherche de l'étiologie responsable
- Un avis spécialisé en hématologie est recommandé lors d'anémies hémolytiques, d'hémoglobinopathies, lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée ou lors d'une mauvaise évolution malgré un traitement adapté



> 120 G/l

ANEMIE

1. INTRODUCTION

L'anémie est définie comme la diminution de la concentration d'hémoglobine dans le sang, inférieure aux valeurs attendues pour des personnes de même âge et même sexe.¹

Les érythrocytes ont une demi-vie de 90-120 jours. Chaque jour 1% des érythrocytes sont éliminés de la circulation par les macrophages et remplacés par des réticulocytes. Une moelle osseuse normale, chez un individu sans carences en fer, folates ou acide folique peut produire suite à une stimulation par l'érythropoïétine jusqu'à 5x plus de réticulocytes.

L'anémie apparaît lorsque l'équilibre entre production et destruction d'érythrocytes est altéré et mène à une diminution du nombre de globules rouges circulants.

	Homme	Femme
Hémoglobine	< 130 g/L	< 120 g/L
Hématocrite	< 39%	< 36%
Erythrocytes	< $4.3 \cdot 10^{12}/L$	< $3.5 \cdot 10^{12}/L$

Tableau 1 : valeurs de laboratoire lors d'anémie

L'anémie est fréquente, touchant 1.5% de la population globale, avec un taux de prévalence plus élevé chez la personne âgée (1.6% chez les hommes, 3.2% chez les femmes).

2. DEFINITIONS ET CLASSIFICATIONS

Les **indices érythrocytaires** MCV, MCH et MCHC permettent de caractériser le type d'anémie.

MCV (Volume Corpusculaire Moyen)	Moyenne des volumes de toutes les hématies mesurées	82-98 fL
MCH (Teneur Corpusculaire Moyenne en hémoglobine)	Taux moyen d'hémoglobine par hématie	26-34 pg
MCHC (Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine)	Taux moyen d'hémoglobine dans le volume occupé par les hématies dans le sang obtenu en divisant le taux d'hémoglobine par l'hématocrite	320-360 g/L
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 hypochrome	Anémie avec une teneur corpusculaire d'hémoglobine inférieure à la normale	MCHC < 320 g/L
Anémie hyperchrome	Anémie avec une teneur corpusculaire d'hémoglobine supérieure à la normale	MCHC > 360 g/L

Tableau 2 : indices érythrocytaires et définitions des anémies

L'hémogramme permet également de définir d'autres anomalies de morphologie érythro-

cytaire :

Anisocytose : érythrocytes de tailles variables

Poïkilocytose : érythrocytes de formes variables (par exemple : elliptocytes (en cas de carence martiale), acanthocytes (atteinte fonction hépatique), schizocytes (hémolyse), cellules cibles (thalassémie)).

Les **réticulocytes** sont des érythrocytes non matures avec la présence de réticulum endoplasmique que l'on peut retrouver dans la circulation sanguine. Leur taux permet de définir une anémie comme étant :

Régénérative : réticulocytes ≥ 120 G/l

Arégénérative : réticulocytes < 70 G/l

L'**indice réticulaire** (IR) se calcule à l'aide de la formule suivante :

(réticulocytes% x Hématocrite patient(%))/Hématocrite visé (%)

Il permet de déterminer si une anémie est régénérative (IR ≥ 2) ou arégénérative (IR < 2).

3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Le tableau clinique se présente initialement sous forme de ;

- **Symptômes généraux** et peu spécifiques liés à l'hypoxie tissulaire tels que pâleur, fatigue, asthénie, dyspnée d'effort, dyspnée de repos, irritabilité, céphalées, vertiges.
- Symptômes liés à un **état hyperdynamique** compensatoire tels que palpitations, pouls bondissant, tinnitus.
- Symptômes liés à l'**hypovolémie** en cas d'hémorragie tels qu'orthostatisme et hypotension.

Lors de la progression, une **anémie sévère** se présente avec

- Troubles de l'état de conscience tels que léthargie ou état confusionnel
- Symptômes de cardiopathie ischémique tels que décompensation cardiaque, angor, arythmies ou infarctus du myocarde.

4. DIAGNOSTICⁱⁱⁱⁱ

L'anémie étant un résultat de laboratoire, la démarche diagnostique se concentrera sur la détermination de son étiologie.

Dans l'anamnèse, il est important de rechercher les critères de gravité et symptômes d'alarme :

Elements anamnestiques Signes cliniques	Etiologie
Symptômes B (asthénie, sudations nocturnes, perte pondérale) Etat fébrile Adénopathies Hépat/Splénomégalie	Néoplasie, infection
Ictère Hépat/Splénomégalie	Hépatopathie
Pétéchies Purpura	PTI, PTT, thrombopathie, coagulopathie acquise ou héréditaire, CIVD, lymphome, hypergammaglobulinémie
Perte de poids Dysphagie Douleurs abdominales Alternance constipation/diarrhées	Néoplasie digestive

Réctorragies, méléna	
----------------------	--

Tableau 3 : Signes et symptômes d'alarme (red flags)

PTI : purpura thrombocytopenique idiopathique, PTT : purpura thrombotique thrombocytopenique, CIVD : coagulation intravasculaire disséminée

Une anamnèse bien conduite permettra de relever les différents symptômes qui permettront d'orienter sur l'étiologie responsable de l'anémie (tableau 4) ;

Elément anamnestique	Etiologie
Gastro-intestinaux : hématurie, pyrosis, méléna Méno-métrorragie Antécédents chirurgicaux ou saignements	Saignements
Valvulopathies ou prothèses valvulaires Médicaments : céphalosporines, pénicillines, AINS Antécédents familiaux : splénectomie, G6PD Infectieux : état fébrile, voyage en zone endémique de malaria	Hémolyse
Habitudes alimentaires Antécédents de chirurgie bariatrique Maladies de malabsorption intestinale Syndrome des jambes sans repos Pagophagie (envie de manger des glaçons)	Carentiel
Ethnie/Origine du patient : bassin méditerranéen, Moyen-Orient, Afrique sub-saharienne, Asie du Sud-Est Antécédents familiaux	Hémoglobinopathie
Anamnèse médicamenteuse OH Antécédents de néoplasies	Atteinte médullaire

Tableau 4 : Eléments anamnestiques et orientation diagnostique

L'examen clinique en recherchant les éléments du tableau 5 viendra compléter l'anamnèse pour orienter le diagnostic

Signe clinique	Etiologie
Ictère	Hémolyse Hépatopathie
Glossite et diminution de flux salivaire Troubles cutanés et phanériens	Carence martiale
Glossite Vaginite Neuropathie, troubles cognitifs	Déficit en vitamine B12
Splénomégalie	Hémolyse Lymphome
Douleurs osseuses	Myélome Néoplasie Anémie falciforme (?)

Tableau 5 : Signes et orientation diagnostique

Les examens complémentaires permettront de confirmer l'étiologie. Nous demanderons rapidement une formule sanguine pour définir la sévérité et caractériser le type d'anémie. Nous compléterons les examens complémentaires selon l'orientation en suivant l'algorithme proposé (figure 1) qui est calqué sur l'approche d'investigation morphologique de l'anémie.

La 1^{ère} étape consiste à déterminer s'il s'agit d'une anémie hypochrome/microcytaire, normochrome/normocytaire ou macrocytaire.

En cas d'anémie hypochrome/microcytaire, l'étiologie la plus fréquente est le déficit en fer. Un dosage de la ferritine plasmatique permettra de confirmer le diagnostic si elle est $< 30 \mu\text{g/l}$. Si le dosage de la ferritine est supérieur à $30 \mu\text{g/l}$, le diagnostic différentiel se pose avec l'anémie inflammatoire qui est une autre cause fréquente. Nous vous proposons le schéma suivant d'investigation :^{iv}

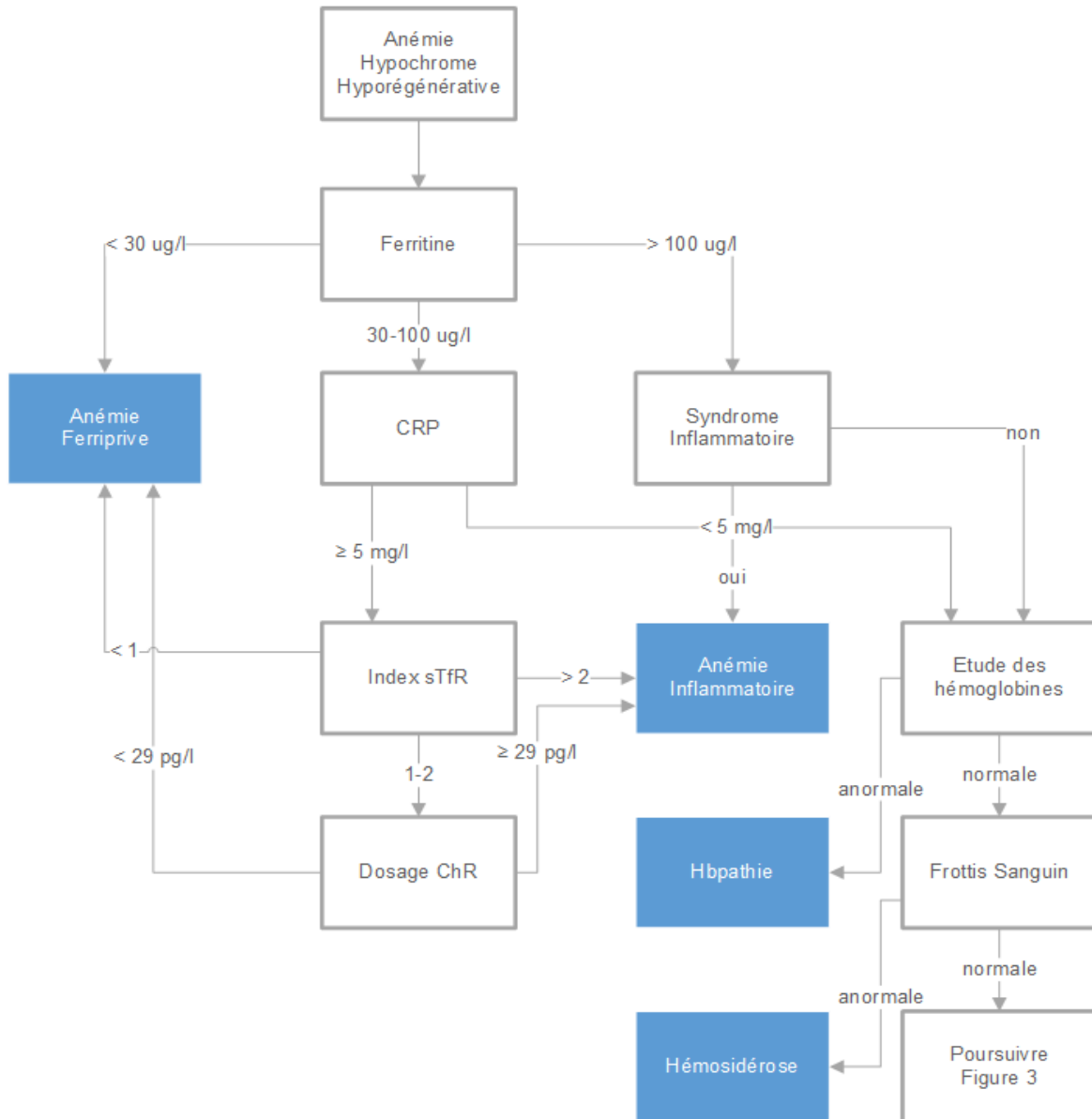


Figure 1 : Algorithme diagnostique en cas d'une anémie hypochrome microcytaire
CRP : protéine C réactive, sTfR : récepteur soluble de la transferrine, ChR : contenu en hémoglobine des réticulocytes, Hbpathie : Hémoglobinopathie

Lors d'une anémie macrocytaire, il faudra déterminer si elle est due à un déficit en acide folique et/ou en vitamine B12 avant d'introduire un traitement substitutif. Un dosage plasmatique de vitamine B12 inférieur à 150 pmol/l confirme un déficit et nécessitera un traitement substitutif. Un dosage supérieur à 300 pmol/l confirme l'absence de déficit et doit nous pousser à rechercher une autre cause. Il existe une zone d'ombre lorsque la vitamine B12 plasmatique est entre 150 et 300 pmol/l. Dans ce cas de figure, un dosage du MMA (acide méthyl-malonique) qui présente une grande variabilité, ne sera pas d'une grande utilité pour poser le diagnostic, raisons pour laquelle il n'est plus recommandé et plus disponible aux HUG. Un traitement d'épreuve en substituant en vitamine B12 et en suivant l'évolution clinique du patient est une stratégie plus efficace.

Nous vous proposons l'algorithme suivant (figure 2) en cas d'anémie macrocytaire.

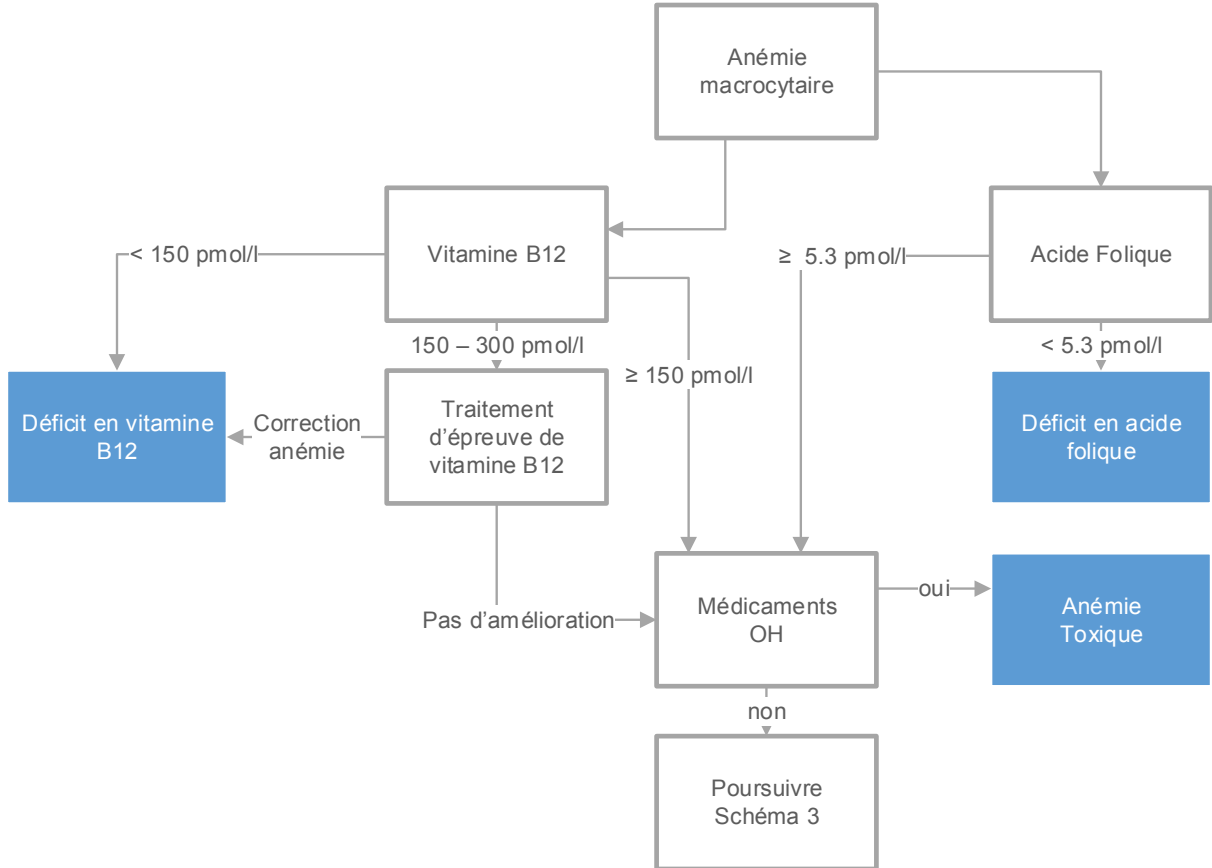


Figure 2 : Algorithme diagnostique en cas d'une anémie macrocytaire

Lorsque l'on retrouve une anémie normocytaire, le diagnostic différentiel est important. La première étape est de déterminer s'il s'agit d'une anémie régénérative ou hypo-/arégénérative. Lors d'une anémie régénérative, il faudra rechercher une cause de saignement ou une hémolyse rapidement.

Les causes étiologiques sont nombreuses lors d'une anémie normocytaire arégénérative. Nous vous proposons un algorithme d'investigation (figure 3) en cas d'anémie normocytaire.

Lorsqu'aucune étiologie n'est trouvée lors des investigations, il est nécessaire de reprendre la démarche diagnostique avec l'aide d'un spécialiste.

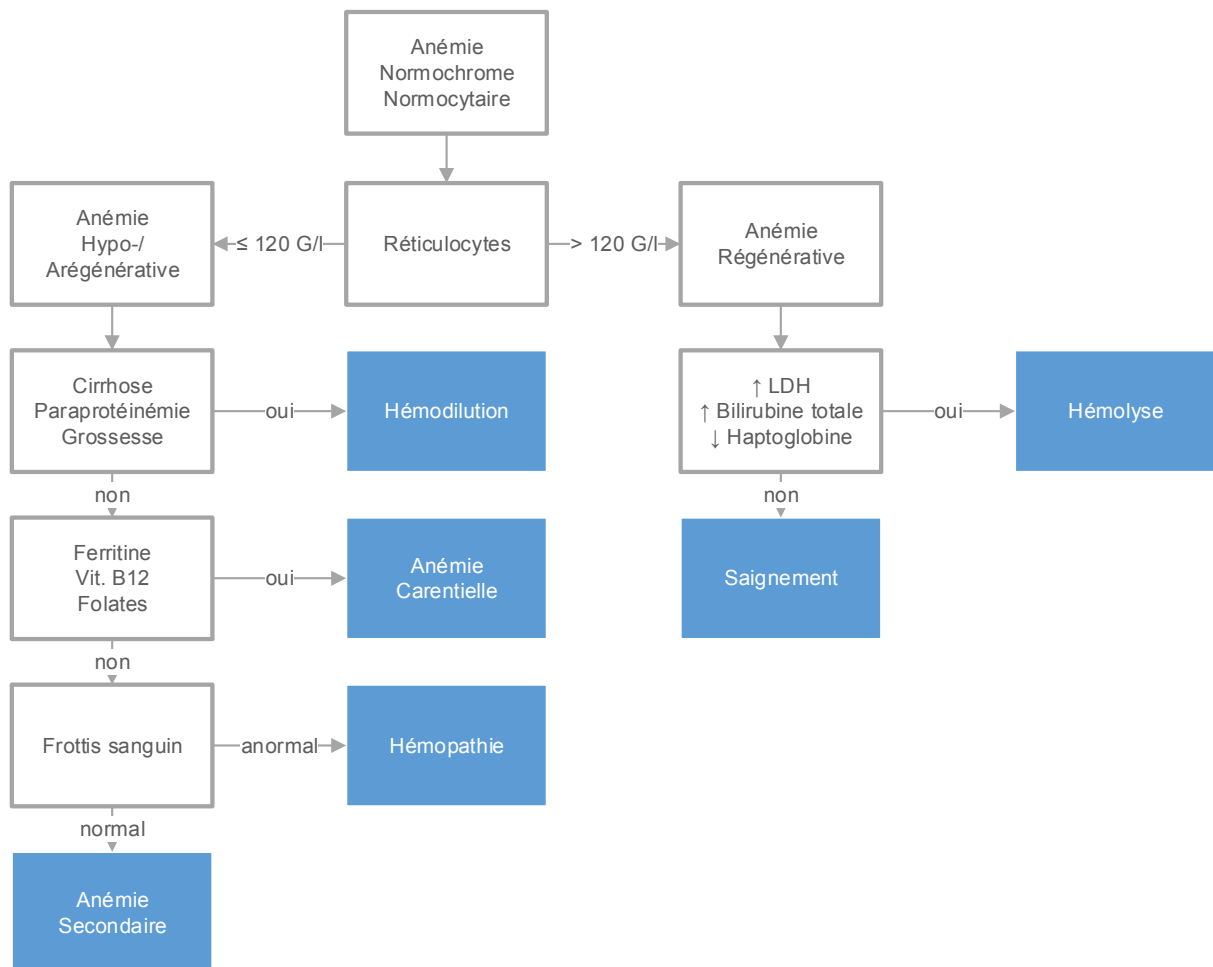


Figure 3 : Algorithme diagnostique en cas d'anémie normocytaire

5. PRISE EN CHARGE^v

5.1. Situations d'urgence et transfusion

Les patients en instabilité hémodynamique doivent bénéficier des manœuvres de réanimation nécessaires et être pris en charge en urgence en milieu hospitalier.

Les patients à risques de complications ne peuvent être pris en charge en ambulatoire.

La présence de critères d'urgences suivants motive une hospitalisation du patient qui nécessitera une transfusion sanguine.

Instabilité hémodynamique
Hémoglobine ≤ 70 g/l
Hémoglobine entre 70 et 80 g/l chez un malade à risque (pathologies cardiovasculaires)

Tableau 6 : Critères d'urgence^{vi}

5.2. Anémie ferriprive.

Le traitement de l'anémie ferriprive consiste à déterminer et traiter la cause du déficit martial, à substituer le déficit en fer et à suivre la correction de l'anémie.

- Recherche de la cause de déficit martial
Il est essentiel de rechercher au cas où elle ne serait pas manifeste comme lors d'hémorragies, la cause du déficit en fer.
- Saignements
Il s'agit de la cause la plus fréquente et se localise souvent au niveau gastro-intestinal et peut être le reflet d'une pathologie maligne qu'il faut rechercher. La présence de sang occulte dans les selles doit pousser à rechercher la cause du saignement par des examens plus invasifs (OGD, colonoscopie). Les autres causes d'anémies ferriprives sur pertes de sang sont les dons de sang répétés, les patients en post-opératoire ou lors de prises de sang répétées. Chez la femme en âge de procréation, il faut également rechercher une ménométrorragie, des saignements per-partum et les pertes directes de fer via l'allaitement
- Malabsorption de fer
Une malabsorption du fer peut se retrouver chez les patients avec une gastrite atrophique, une gastrite à Helicobacter pylori, une maladie cœliaque ou ayant subi une chirurgie bariatrique
- Autre causes
Il y a d'autres causes moins fréquentes responsables d'une carence en fer tels que l'hémolyse intravasculaire, l'hémosidérose pulmonaire, la réponse à l'administration d'EPO ou ESA (erythropoiesis stimulating agents)
- Traitement de fer par voie entérale
Le fer par voie entérale sous forme de sulfate ou fumarate, est un traitement peu coûteux et efficace. La dose quotidienne de fer recommandé est de 150-200 mg/jour. Une absence d'amélioration chez un patient traité est souvent due à un manque de compliance, conséquence des effets secondaires, principalement digestifs qui sont relativement fréquents (constipation, diarrhées, douleurs abdominales, nausées, dyspepsie). Ces effets secondaires peuvent être diminués et l'efficacité du traitement améliorée en appliquant quelques conseils de base.

Eviter les comprimés enrobés ou à diffusion retardée qui sont moins bien absorbés, le fer étant absorbé au niveau duodéno-jéjunal.

Prendre le fer accompagné d'un jus d'orange, car le fer est mieux absorbé sous la forme de Fe²⁺ et dans un milieu acide.

Eviter de prendre le traitement pendant une période s'étendant de 2 heures avant jusqu'à 4 heures après la prise d'un IPP ou d'un antacide

Prendre le fer en dehors des repas, car l'absorption est diminuée par les phytates (avoine, blé, son), les polyphénols (thé, kakis, raisins, sojas, fruits rouges) et le calcium

Prescrire une forme orale avec un dosage plus faible de Fe²⁺ ou prendre le traitement

pendant les repas pour diminuer son absorption lors d'effets secondaires digestifs mal supportés

Tableau 7 : Recommandation pour la substitution en fer orale

- Traitement de fer par voie parentérale
Les indications à un traitement de fer par voie parentérale sont :

Non-réponse à un traitement per os
Perte sanguine continue supérieure à la capacité d'absorption de fer par voie entérale
Maladie inflammatoire intestinale, avec une prise de fer per os souvent grevée d'effets secondaires mal supportés
Insuffisance rénale chronique
Utilisation d'ESA

Tableau 8 : Indications au traitement parentéral
ESA : agents stimulants de l'érythropièse.

- Le fer parentéral peut être administré sous forme de saccharate (par exemple : Ferinject® 200 mg IVD jusqu'à 3x/sem ou 1000 mg (15 mg/kg) en perfusion sur 15 minutes) avec surveillance cardiaque.^{vii}
- Le déficit en fer pour une substitution IV peut être calculé de la manière suivante :
Déficit en fer = Poids (kg) X (Hb ciblée – Hb mesurée (g/L)) x 0.24 + 500 mg (réserves en fer chez une personne > 35 kg)

Correction de l'anémie et suivi

- Le patient doit présenter une amélioration des symptômes (fatigue, cheveux cassants, jambes sans repos, pagophagie) après quelques jours de traitement.
- Le taux de réticulocytes augmentera proportionnellement à la sévérité de l'anémie pour un atteindre un taux maximal après 7-10 jours.
- L'hémoglobine commence à augmenter après 1-2 semaines de traitement et retrouve un taux normal après 6-8 semaines. La vitesse de correction dépendra du taux d'hémoglobine de départ.
- Lors d'un traitement per os, la ferritine doit être contrôlée après 3 mois après avoir préalablement interrompu le traitement de substitution pendant au moins deux semaines.
- Lors d'un traitement IV, le contrôle de la ferritine doit avoir lieu au moins 2 à 3 mois après la dernière injection.
- Carence en fer sans anémie
Affection fréquente, même dans les pays industrialisés (incidence : 4-33%, 7% chez les recrues militaires suisses). On peut poser ce diagnostic et considérer un traitement chez les patients symptomatiques avec une ferritine basse et après avoir exclu les autres causes probables.^{viii}

Asthénie
Fonctions cognitives diminuées
Diminution capacité physique (adaptation aérobie)

Syndrome des jambes sans repos
Alopécie

Tableau 9 : Symptômes d'une carence en fer sans anémie

L'administration de fer par voie orale est le traitement de base d'une carence en fer sans anémie. Le traitement intraveineux est à considérer en cas d'échec du traitement per os. On peut alors considérer le schéma de traitement suivant :

Ferritine < 10 ug/l	administration dose cumulative de 1000 mg de fer
Ferritine 10-30 ug/l	administration dose cumulative totale de 500 mg de fer
Ferritine 30-50 ug/l	administration d'une dose de 200 mg et observation. En cas de non amélioration, il faut rechercher une autre cause aux symptômes.

Tableau 10 : Traitement lors de carence en fer sans anémie

Lors du syndrome de jambes sans repos, la substitution en fer n'a pas démontré son efficacité.^{ix}

5.3. Déficit en vitamine B12^x

- Rechercher la cause
Les causes de déficit en vitamine B12 sont par ordre de fréquence le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12, l'anémie de Biermer, les maladies malabsorptives et les carences d'apport.

Gastrite	Atrophique H. pylori Gastrectomie/bypass Vagotomie
Insuffisance pancréatique	OH Mucoviscidose
Pullulation bactérienne	Achlorhydrie Sprues bactériennes Ogilvie VIH
Médicaments	IPP Biguanides

Tableau 11 : Etiologies du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12

Il faut rechercher une anémie de Biermer chez les personnes avec un déficit en vitamine B12, sans facteur de risque.

Substitution : qui substituer et comment ?

- La dose de charge consiste en 10 mg administrée par voie IM ou per os. Le schéma recommandé est de 1 injection de 1000 ug 1x/j pendant 5 jours, puis

1x/semaine pendant 1 mois. Par voie orale il s'agit de 1000 ug/j jusqu'à normalisation des valeurs d'Hb et du MCV.

- En cas d'anémie de Biermer, il est recommandé de faire un traitement d'entretien de 1000 ug 1x/mois en IM ou 1000 ug/j par voie orale à vie. Lors de déficits d'apport en raison de régime végétarien ou végétalien, la dose d'entretien est de 15 ug/j par voie orale.
- Il n'existe pas de comprimés de 1000 ug en Suisse, par contre ils peuvent être achetés en France ou en Allemagne.
- Boire les ampoules à injecter, recommandation non retenue par swissmedic et cave prix.

5.4. Déficit en acide folique

Les causes les plus fréquentes de déficit en acide folique sont :

Déficit en apport	Régime végétarien/végétalien
Besoins accrus	Grossesse/lactation Hémolyse
Troubles de l'absorption	OH Sulfasalazine Coeliaquie Crohn Résection jejunal
Médicamenteux	MTX Pyrazinamide Triméthoprine

Tableau 12 : Etiologies d'un déficit en folates

Le traitement est une substitution per os en acide folique à 5 mg/jour, jusqu'à correction des troubles hématologiques.

Lorsque l'étiologie est une prise concomitante d'antagonistes des folates, il faut donner la leucovorine avec l'avis d'un spécialiste.

5.5. Anémie Inflammatoire

Il s'agit d'une cause fréquente d'anémie et son traitement consiste à déterminer et traiter la cause de l'inflammation.

En cas d'anémie sévère, il faut envisager une transfusion de culots érythrocytaires (c.f. 4.1).

5.6. Hémolyse

Lors d'une anémie hémolytique, un avis spécialisé est nécessaire rapidement pour déterminer la cause et le traitement.

Le test de Coombs est utile pour déterminer la présence d'autoanticorps.

5.7. Thalassémies

Il s'agit d'une hémoglobinopathie caractérisée par le défaut de production d'une des chaînes de l'hémoglobine, alpha ou bêta.

L'avis d'un spécialiste est nécessaire pour la prise en charge des thalassémies majeures qui nécessitent des transfusions sanguines régulières et des traitements chélateurs de fer. La substitution hormonale, la splénectomie et la greffe de moelle osseuse font partie des options thérapeutiques. Un suivi cardiologique, hépatique et osseux est nécessaire.

Pour les thalassémies mineures, il n'y pas de nécessité de traitement. Le conseil génétique est nécessaire chez un patient souhaitant avoir des enfants afin de déterminer le risque existant chez deux personnes atteintes de la même anomalie.

5.8. Anémies secondaires

Les anémies secondaires sont liées à différentes pathologies entraînant une anémie chronique qui nécessite un suivi régulier.

Insuffisance rénale chronique
Hépatopathies
Dysthyroïdies
Maladie d'Addison
Hypogonadisme
Maladies auto-immunes

Tableau 13 : Exemples d'étiologies d'anémie secondaire

En l'absence d'un diagnostic, une ponction de la moelle osseuse permet de rechercher un processus infiltratif ou une cytopénie d'érythroblastes.

6. LES POINTS A RETENIR

- Lorsque l'on met en évidence une anémie, il faut en rechercher la cause
- L'anémie ferriprive est la plus fréquente en médecine de premier recours, mais il faut systématiquement évoquer un diagnostic différentiel
- Le traitement d'une anémie ferriprive consiste en une substitution martiale ET la recherche de l'étiologie responsable
- Un avis spécialisé en hématologie est recommandé lors d'anémies hémolytiques, d'hémoglobinopathies, lorsqu'aucune étiologie n'est retrouvée ou lors d'une mauvaise évolution malgré un traitement adapté

7. REFERENCES

1. Barbara J. Bain, Rajeev Gupta. A - Z of Haematology. Blackwell Publishing 2003;14
2. Approach to the adult patient with anemia, UpToDate 2013
3. N. Richard, O. Pasche, B. Favrat, J. Cornuz, M. Duchosal. Anémie. Compas 2010;83-96,
4. J. Celi, K. Samii, A. Perrier, J-L. Reny. Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte : comment orienter le diagnostic ? Rev Med Suisse 2011;7:2018-23
5. Treatment of anemia due to iron deficiency, UpToDate 2013
6. D.R.Spahn, R. Kocian. Critères de la transfusion érythrocytaire. Rev Med Suisse 2004, <http://revue.medhyg.ch/article.php3?sid=23423>
7. R Andrew Moore, H Gaskell, P Rose, J Allan. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. BMC Blood Disorders 2011;11:4
8. J Fehr, B Favrat, B Schleiffenbaum, PA Krayenbühl, C Kapanci, F von Orelli. Diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie. Rev Med Suisse 2009;5:229-34
9. LM Trotti, S Bhadriraju, LA Becker. Iron for restless legs syndrome. The Cochrane Library 2012
10. O Braillard, A Casini, K Samii, P Rüffenacht, N Junod Perron. Hypovitaminose B12, quoi de neuf ? Rev Med Suisse 2012;8:1805-10