

# ANEMIES

---

## SOMMAIRE

1. INTRODUCTION
2. DIAGNOSTIF DIFFERENTIEL
3. ANAMNESE
4. EXAMEN CLINIQUE
5. EXAMENS COMPLEMENTAIRES
6. STRATEGIES THERAPEUTIQUES
7. LES POINTS PLUS IMPORTANTS A RETENIR
8. REFERENCES

## 1 INTRODUCTION

L'anémie est diagnostiquée et traitée par le médecin de premier recours dans plus de 80% des cas, c'est pourquoi il doit être capable de reconnaître les différents cas d'anémie au moyen de tests simples.

L'incidence de l'anémie dans la population générale est d'environ 1.5%, avec un taux de prévalence chez la personne âgée de 2.9 pour les hommes et 3.3 pour les femmes. L'anémie carencielle en fer est de loin la plus fréquente avec plus de 1,5 milliards d'être humains dans le monde.

L'anémie est définie par une diminution d'un des principaux marqueurs caractérisant les globules rouges: nombre (GR exprime la totalité des globules rouges par rapport à un volume défini dans le sang total ; nombre tot. / $\mu$ l), l'hématocrite (Hct: reflète le pourcentage dans le sang total des globules rouges ou le taux d'hémoglobine (Hb). Dans la pratique, seul le taux d'hémoglobine est important, car il est le reflet de l'oxygène apporté aux tissus. L'anémie se définit par une diminution du taux d'Hb: chez l'homme adulte : Hb <130g/L, chez la femme adulte Hb < 120g/L (tableau 1).

	Homme	Femme
Hémoglobine :	<136	<120 g/L
Hématocrite :	<0.39 (40-52)	0.36 (37-47) %
Erythrocytes :	< 4.3	<3.5 x 10.E12/L
MCV (Ht/GR) :	82- 98 fL	idem
MCHC (Hb/GR):	320-360 g/L	idem
Réticulocytes	< 60 G /L	a. hyporégénérative
	60-100 G /L	a. partiellement régénérative
	>120 G /L	a. régénérative

Tableau 1 : valeurs hématologiques normales

La demi-vie des GR est normalement de 90-120 jours. 1% des GR circulant sont renouvelé chaque jour. L'altération de cet équilibre par la destruction accélérée (hémolyse, hypersplénisme), la perte excessive (hémorragie) ou par la diminution de la production (carence, myélodysplasie) est traduite par l'apparition d'une anémie. En réponse à cette dernière, la production d'érythropoïétine par les reins est augmentée et celle-ci peut multiplier l'érythropoïèse par un facteur de 8.

## 2 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

L'anémie peut être d'origine centrale = primaire (carence vitaminique, envahissement médullaire) ou périphérique = secondaire (hémorragie ou hémolyse).

**Les réticulocytes sont essentiels pour classifier et investiguer une anémie.** Leur nombre est calculé en valeur absolue : **GR (G/L) x rétis (%)**

Les anémies se classent en fonction de leur origine « centrale » ou « périphérique » et dans les anémies hypo(ré)généralives à l'aide des indices érythrocytaires. Ces derniers définissent la taille du globule rouge (MCV) et sa chromie qui reflète la concentration en Hb (MCHC) (tableau 2). Si les réticulocytes sont abaissés (<60 G /L) il s'agit d'une anémie hyporégénérative, c'est-à-dire sur déficit de production médullaire (ou encore « centrale »). Si les réticulocytes sont élevés (>120g/L), il s'agit d'une anémie

régénérative soit sur saignement soit sur destruction (hémolyse). Dans ce cas la production médullaire est augmentée.

L'évaluation d'une anémie se fait donc à l'aide de :

- 3 paramètres : Hb, GR, Hct
- 3 indices érythrocytaires : MCV, MCH, MCHC
- nombre des réticulocytes

L'utilisation des indices s'impose pour délimiter le diagnostic différentiel de l'anémie. Cependant, ce moyen montre des limites en cas d'anémie d'origine mixte.

### 3 ANAMNESE

L'anamnèse et le contexte clinique permettent, la plupart du temps, de déterminer la cause. Une démarche stratégique rigoureuse évite des examens complexes ou inutiles. A l'anamnèse, il faut tenir compte : des habitudes alimentaires, de la consommation des médicaments (y compris les automédications), des saignements antérieurs, des maladies concomitantes, de l'anamnèse familiale et l'origine ethnique, et des examens préalables déjà effectués.

La rapidité de l'installation de l'anémie influence la sévérité des symptômes. Une anémie installée progressivement est très bien tolérée. Les symptômes cliniques sont dus essentiellement à l'hypoxie tissulaire et non spécifique: fatigue, adynamie, dyspnée à l'effort, baisse de concentration et des performances physiques, palpitations, vertiges, orthostatisme, angor, souffle systolique (souffle fonctionnel), claudication intermittente.

### 4 EXAMEN CLINIQUE

Certains signes sont plus spécifiques d'une forme d'anémie :

- Pâleur avec ictère : anémie hémolytique, anémies secondaires à une hépatopathie
- Koïlonychie (ongles creux), stomatite angulaire, alopecie et aphtes: anémie ferriprive
- Glossite et atrophie de la langue : déficit de vit B12
- Neuropathie, démence : déficit de B12 ou acide folique, stade avancé
- Splénomégalie : hémolyse, syndrome myélo- lympho-prolifératif
- Douleurs osseuses. : anémie falciforme, myélome

### 5 EXAMENS COMPLEMENTAIRES

#### 5.1 Hémogramme

Lorsque l'Hb est inférieure à la norme, on mesure d'abord les **indices érythrocytaires : MCH, MCHC**. Puis, le nombre des réticulocytes qui indique une origine périphérique (spoliation, hémolyse) ou centrale (carentielle, aplasie médullaire ou érythroïde avec des réticulocytes <60 G/l). Les valeurs de l'érythropoïétine sont utiles seulement en cas d'anémie chronique sur insuffisance rénale (Hb < 100g/L) afin d'instaurer un traitement substitutif ou son suivi ([tableau 1](#)).

Selon la différenciation morphologique des anémies les indices érythrocytaires (MCV, MCHC) présente le premier élément diagnostique pour le médecin de premier recours ([tableau 2](#)).

**Anémie microcytaire hypochrome : MCV ↓ (<82 fl), MCHC ↓ (< 320g/L)**

Anémie ferriprive

Anémie inflammatoire

Anémie sidéroblastique

    Congénitale

    Médicamenteuse

    Syndrome myélodysplasique

Thalassémie

Hémoglobinopathies (Hb C, Hb E)

**Anémies normocytaires normochrome : MCV , MCHC normaux**

**Régénératives**

Hémorragie aiguë

Anémies hémolytiques

**Hypo régénératives**

Insuffisance Rénale (Clearance <30ml/min)

Anémies inflammatoires (infectieuse, tumorale, immune)

Hypothyroïdie

Atteinte médullaire (aplasie, infiltration)

Erythroblastopénie

**Anémie macrocytaire : MCV ↑ (> 98fl)**

Carence en Vit B12 et/ou d'acide folique

Médicamenteuse /toxique (Alcool, anovulants, barbiturate, colchicine, pyriméthamine, triméthoprime, azathioprine, zidovudine...)

Anémie pernicieuse (A. de Biermer)

Anémie macrocytaire secondaire d'une maladie hématologique

    S. myélodysplasique

    Anémie aplastique

Anémie macrocytaire sans maladie hématologique

    Hépatopathie chronique

    Hypothyroïdie

Tableau 2 : diagnostic différentiel des anémies

## 5.2 Leucocytes et thrombocytes

Lorsqu'il existe d'autres cytopénies associées à l'anémie, ceci doit évoquer une atteinte centrale (myélodysplasie, carence, infiltration médullaire). Néanmoins des mécanismes périphériques peuvent aussi être responsables de bi- ou pancytopénies (maladies auto-immunes, infections virales, hypersplénisme, microangiopathie...).

## 5.3 Frottis du sang périphérique

La morphologie érythrocytaire sur le frottis sanguin est utile au diagnostic de l'anémie.

Anémie ferriprive : l'**anisopoïkylocytose** se manifestant plus précocement que la **microcytose** et la diminution de MCHC.

Carence en Vit B12 ou folates : **neutrophiles hyper-segmentés** : plus sensible que la MCV pour déceler une carence en acide folique ou vitamine B12, car la macrocytose peut être masquée par une thalassémie, ou une carence en fer surajoutées.

Hémoglobinopathies : présence des **drépanocytes** dans l'anémie falciforme.

Atteinte centrale: la présence des **précurseurs (myélémie, érythroblastes)** dans le sang périphérique indique une lésion de la barrière hémato médullaire.

## **5.4 Anémies carentielles**

### **5.4.1 Ferritine**

Le meilleur marqueur sanguin pour estimer les réserves en fer en raison de sa haute sensibilité et spécificité (N= 20-100µg/l femme, 30-300µg/L homme). La ferritine baisse avant le MCV ou l'Hb. Le dosage de la ferritine sérique est le test complémentaire à faire pour le médecin de premier recours, et suffit dans la plupart des cas pour différencier l'origine de l'anémie microcytaire. Une valeur de <20µg/l confirme une carence en fer et une valeur de ferritine >200µg/l exclut une carence martiale. La ferritine augmente dans les maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, certains cancers et hépatopathies.

### **5.4.2 Fer et la saturation de la transferrine**

Le fer a une variation circadienne pouvant atteindre jusqu'à 30% de la valeur de base. Pour cette raison le dosage du fer est un examen non utile au diagnostic de la carence en fer. L'indice de saturation de la transferrine diminue dans l'anémie ferriprive. La transferrine et le fer diminuent dans les états inflammatoires chroniques, les cancers et les hépatopathies. La transferrine augmente en cas d'état ferriprive, de grossesse et lors de l'utilisation de contraception orale. Pour diagnostiquer une carence en fer, le dosage de la ferritine suffit. Le dosage du fer et de la transferrine peuvent être utile en cas d'anémie d'origine mixte (ferriprive et inflammatoire).

### **5.4.3 Récepteurs solubles de la transferrine (sTfR)**

Utiles dans les cas d'anémie inflammatoire et d'une anémie pour rechercher une carence martiale associée. Le sTfR est une forme tronquée du récepteur membranaire qui se trouve à la surface de toutes les cellules sauf les GR matures. L'érythropoïèse est donc l'élément déterminant de la valeur absolue des sTfR. Ainsi les taux de sTfR seront abaissés en cas d'insuffisance rénale chronique ou d'aplasie médullaire, et, à l'inverse, élevés en cas d'hémolyse et de polyglobulie. Le nombre de récepteurs à la surface des cellules dépend aussi de l'accessibilité au fer: un déficit en fer induisant une synthèse des récepteurs, et un excès de fer réduisant le nombre. Le taux ne varie pas en fonction du sexe et de l'âge chez l'adulte. Lors d'une réelle carence martiale surajouté à une inflammation la valeur de sTfR sera élevé même avec une ferritine normale ou augmentée. Par contre, cette valeur n'est pas interprétable en cas de carence martiale associée à une insuffisance rénale.

### **5.4.4 Dosage de la vitamine B12 sérique**

L'intervalle normal est de 200-700pmol/l. Le taux de vitamine B12 est à corréliser avec la clinique. La B12 est faussement normale ou augmentée dans les syndromes myéloprolifératifs, les maladies hépatiques, une pullulation bactérienne intestinale, et en cas de carence congénitale de la cobalamine II. La B12 est faussement diminuée dans la carence en acide folique, la grossesse, la prise de contraception orale et le myélome multiple. Après correction du déficit la valeur se normalise en quelques semaines.

### **5.4.5 Dosage des précurseurs : acide méthylmalonique (MMA) et homocystéine (Hcy)**

Leur dosage dans les urines permet de diagnostiquer une carence en vitamine B12 lorsque le taux de celle-ci est dans la zone grise.

#### 5.4.6 Anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque (FI)

Pour la maladie de Biermer leur dosage est utile, mais peu spécifique et sensible (50% positif dans la maladie de Biermer, 3-10% chez les sujets normaux et en cas de maladies endocriniennes ou auto-immune). L'Ac anti-FI est plus spécifique mais peu sensible (60% positifs pour le Biermer).

#### 5.4.7 Test de Schilling

Permet la distinction de l'anémie de Biermer de la malabsorption, mais n'est plus utilisé en médecine de premier recours grâce au test d'anticorps. Néanmoins, l'indication à effectuer ce test se pose pour confirmer une anémie de Biermer en cas de Ac anti-cellules pariétales gastriques négatives (risques neurologiques et de cancer gastriques à long terme). Le test se fait en 2 étapes : donner une dose ( 0.5-1 $\mu$ g) de B12 marquée au Cobalt 57\* p.o. après avoir donné une forte dose de B12 non marquée en injection (1000 $\mu$ g). La B12 marquée est dosée dans les urines de 24h. Si la quantité excrétée est <7% de celle administrée, le test est répété (étape 2) avec ingestion de B12 marquée au Cobalt 57\* et le facteur intrinsèque. Si l'excrétion de la B12 marquée augmente, le diagnostic de l'anémie de Biermer est posé.

#### 5.4.8 Dosage de l'acide folique

L'acide folique varie rapidement avec l'alimentation, augmente transitoirement dans la consommation d'alcool et en cas de carence de B12. La sensibilité et la spécificité de cette mesure sont donc limitées. En cas d'hémolyse, ce taux est faussement augmenté.

### 5.5 Anémies hémolytiques

#### 5.5.1 Bilan hémolytique

Lors d'une suspicion de destruction accélérée des GR (= anémie régénérative sans notion de spoliation) le bilan hémolytique est indiquée en dosant :

La **bilirubine** totale (2-19 $\mu$ mol/L) et conjuguée (0-4 $\mu$ mol/L), produits de dégradation de l'hème (env. 0.5 $\mu$ mol/ 24h) et augmentés lors d'une hémolyse et ou d'une pathologie hépatobiliaire associée.

La **LDH**, enzyme peu spécifique (présente dans tous les tissus de l'organisme) est augmentée en cas d'anémie hémolytique, mais aussi de maladie myéloproliférative, lymphoproliférative, d'anémie de Biermer, de déficit en acide folique, d'hépatopathies ainsi que de maladie digestive.

Les **test de Coombs**, direct et indirect, sont utiles pour détecter des anticorps fixés sur la membrane ou circulants :

-L'hémolyse à **Coombs négatif** est soit corpusculaire (anomalie de la membrane, enzymopathies, thalassémie, hémoglobinopathie), soit extra-corpusculaire (paludisme, infection, microangiopathie, hémoglobinurie paroxystique nocturne) :

-L'hémolyse à **Coombs positif** est une hémolyse auto-immune soit à anticorps chauds soit à ou anticorps froids.

Lors d'une hémolyse intra vasculaire la LDH est plus fortement augmentée que dans l'hémolyse extravasculaire. En cas d'hémolyse, l'**haptoglobine** diminue et l'**Hb libre** augmente.

### 5.6 Hémoglobinopathies

Elles sont plus fréquentes dans les populations d'origine méditerranéennes, africaines et asiatique. Le diagnostic se fait par électrophorèse de l'hémoglobine, le dosage de HbF, HbA, HbS, ainsi la recherche génétique de la  $\alpha$ -/ $\beta$ -thalassémie. L'exclusion d'une anémie ferriprive, cause la plus fréquente de l'anémie microcytaire, est à déterminer avant les investigations. L'anémie hémolytique chronique, la présence des microcytes (MCV <70

fl.) avec une ferritine normale, font suspecter une thalassémie. L'anémie falciforme est la forme prédominante en Afrique tropicale (20-40% des porteurs hétérozygotes) avec une HbS qui précipite lorsqu'elle est privée d'oxygène, transformant des érythrocytes et provoquant des infarctissements par obstruction.

## 6 STRATEGIES THERAPEUTIQUES

### 6.1 Anémie ferriprive

L'évaluation du manque en fer est utile pour juger la durée du **traitement PO** en sachant que seulement 10% de la dose donnée par os /jour est absorbée:

**Manque de fer (mg) = Hb ciblée (140 ou 120 selon sexe) – Hb mesurée x 255**

Le fer est donné sous forme de sulfate (mieux absorbé). La dose est de 200mg/j à jeun avec de la vitamine C afin d'accélérer son absorption. En cas d'effet secondaire (nausées, diarrhée, constipation ou crampes abdominales), le fer peut être donné après le repas. La formule sanguine est à contrôler après 10 jours de traitement pour s'assurer de l'augmentation des réticulocytes. La substitution est efficace quand la ferritine augmente à 50µg/l.

Le fer peut être **donné IV** lors d'une intolérance au fer PO, d'une interaction avec d'autres médicaments (IPP, tétracyclines) ou d'une malabsorption intestinale (maladie cœliaque, Crohn). Le fer i.v. sera administré sous forme de saccharate, par exp. Ferinject® 200mg i.v.d. maximum 3x/sem ou en perfusion sur 15 minutes (dose maximale/sem = 1000 mg ou 15 mg/kg) avec surveillance cardiaque, conduisant à une normalisation de la valeur de l'Hb chez env. 80% des patients.

On calcule le déficit en fer pour une substitution IV de manière suivante:

**Poids corporel (kg) x (Hb ciblée -Hb mesurée g/dl) x 2,4 + 500 mg**

Seulement 20-30% des patients bénéficient d'un traitement combiné avec de l'érythropoïétine, à réserver à des cas de non-réponse au fer IV seul.

### 6.2 Anémie par carence de Vitamine B12

La substitution traditionnelle de la vitamine B12 est l'injection IM (SC en présence de thrombopénie) et étendue sur env. 6-7 mois. On commence par 1000 µg/j pendant 1 semaine, puis 1000µg/semaine pendant 4 semaines, puis 1000µg/mois pendant encore 6 mois. En cas de Biermer ou de malabsorption la dose de maintien doit être administrée à vie, env.1x/tous les 3 mois. La correction de la vitamine B12 sérique est observée après 1 mois de traitement, la crise réticulocytaire après 6-7 jours, raison pour laquelle l'acide folique doit être administré à dose de 5mg/j dès le début. Si les anomalies persistent après la correction de la B12, un dosage de MMA et Hcy est indiqué à la recherche d'une carence persistante.

L'alternative est une administration d'une forte dose par voie orale (doses de 1-2 mg/j), mais cette posologie n'est pas disponible en Suisse (mais en France).

### 6.3 Anémie par carence en acide folique

La raison la plus fréquente de carence en acide folique est le manque d'apport, l'augmentation du besoin ou les deux. La dose recommandée est de 5mg/j.

Par contre, lorsqu'il s'agit d'une prise concomitante des antagonistes des folates (ex. methotrexate, pyriméthamine, triméthoprime) il faut donner de la leucovorine.

### 6.4 Anémie chronique

L'anémie chronique est généralement associée à des infections chroniques (virales, bactériennes ou fongiques), une maladie cancéreuse ou encore auto-immune. Le traitement substitutif est dépendant de l'atteinte de l'organe et demande d'abord un traitement étiologique avant une correction symptomatique de l'anémie.

L'anémie chronique avec insuffisance rénale est due à une production diminuée de l'EPO rénale qui perturbe l'homéostasie extravasculaire et conduit à des FR cardio-pulmonaire supplémentaires ( coronaropathie, HTA, déclin fonctionnel), ceci étant plus fréquente chez les personnes âgées. La substitution est indiquée en cas d'anémie symptomatique (nécessitant des transfusions sanguines) si la ferritine est normale ou élevée et la vitamine B12 normale. Si elles sont abaissées, il convient d'abord de corriger le déficit en fer ou vitamine. L'érythropoïétine peut être administrée SC La valeur cible d'Hb est de 110 g/L. Si un déficit de fer est associé, il faut le substituer.

### 6.5 Transfusion sanguine

Les indications aux transfusions dans les anémies chez un patient ambulatoire sont rares (tableau 3). Un culot globulaire augmente l'Hb de 10g/L chez un patient de 70kg, et permet un apport en fer de 200mg.

- Anémie symptomatique chez un patient normovolémique, indépendamment de l'Hb
- Perte aiguë de >15% du volume globulaire
- Hb < 80g/L avant une intervention chirurgicale
- Hb < 90g/L chez un transfusé chronique, patient coronarien, poly-vasculaire, hypoxique chronique

Tableau 3 : indications aux transfusions de culots globulaires

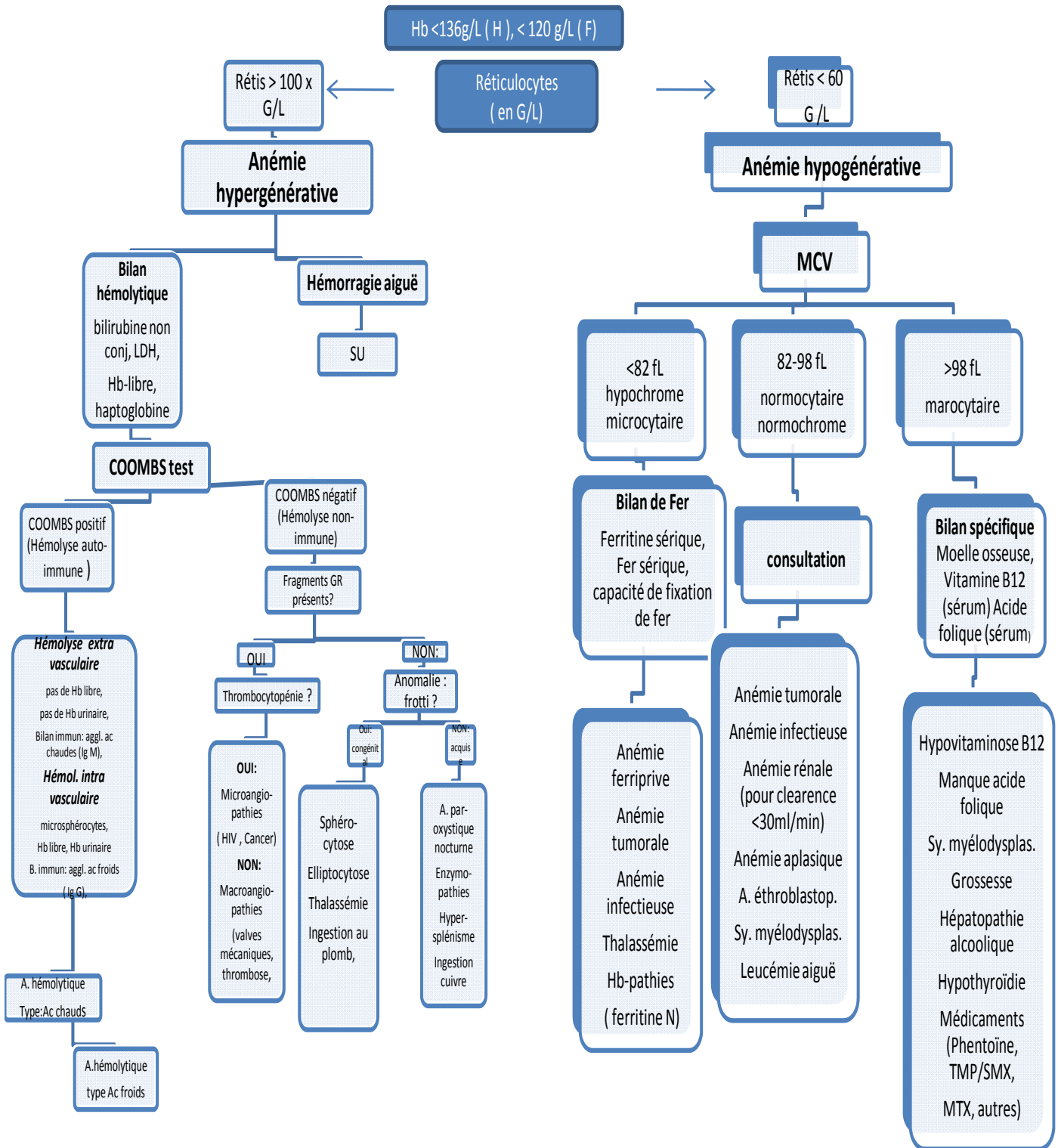
## 7 LES POINTS PLUS IMPORTANTS A RETENIR

- Une bonne anamnèse, un examen clinique soigneux, un examen morphologique du frottis permettent de diagnostiquer la plupart des anémies
- Une anémie microcytaire ne signifie pas nécessairement un manque de fer : en cas de ferritine normale une hémoglobinopathie doit être suspectée
- L'anémie de Biermer demande un traitement à vie
- En cas de non-réponse à une substitution appropriée de fer, de cobalamine ou acide folique il faudrait référer le patient au spécialiste
- Une consultation spécialisée (hématologue) est recommandé pour des cas d'hémolyse de suspicion d'atteinte de la moelle, des hémoglobinopathies ou d'une anomalie de la membrane érythrocytaire

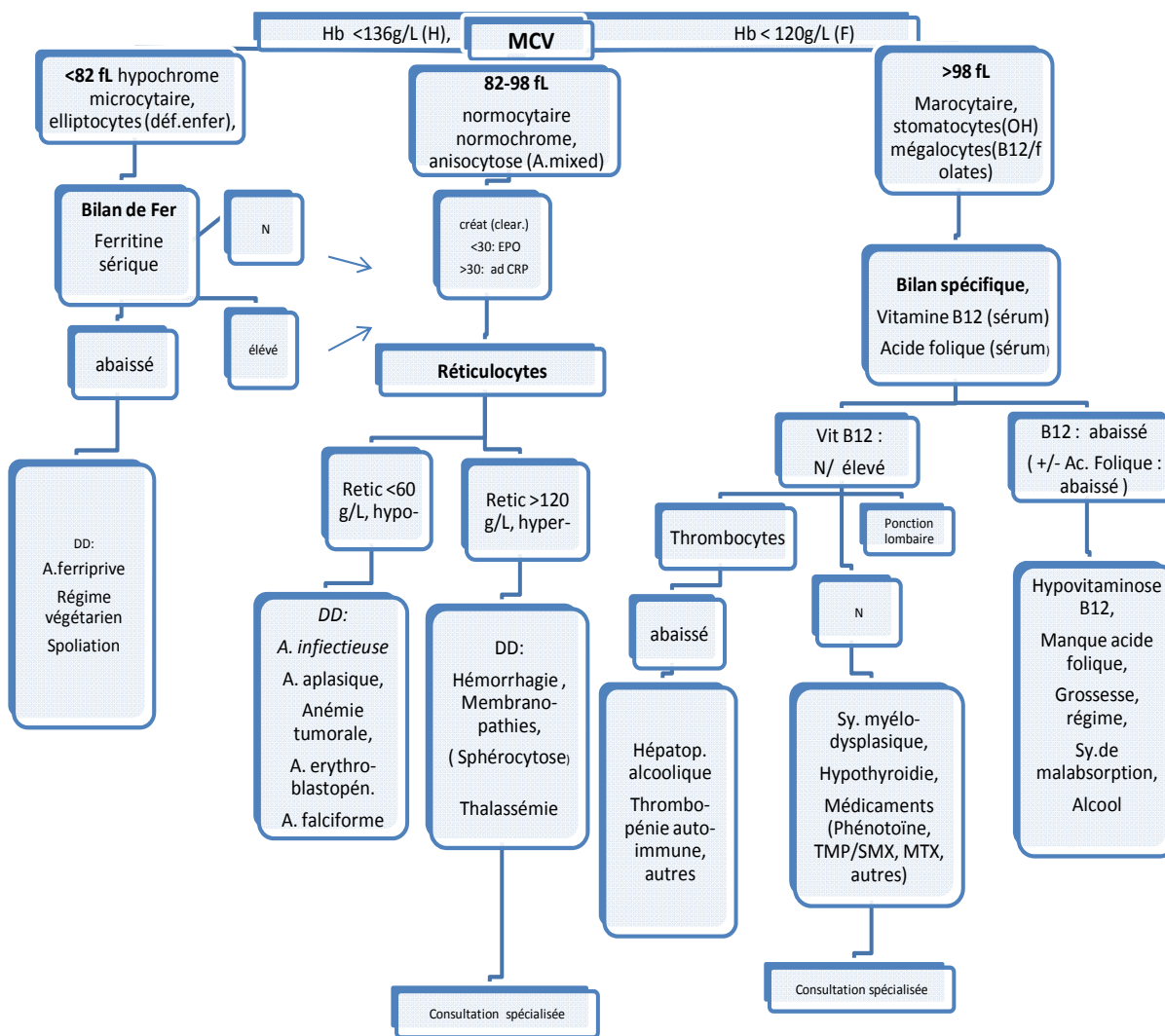
## 8 REFERENCES

1. Frewin R, Henson A. ABC of clinical haematology: iron deficiency anaemia. *BMJ* 1997; 314:360-3
2. Duffy T. Evaluation of anaemia in an adult and adolescent. *Current practice of medicine* 1999; 973-86
3. Little DR. Ambulatory management of common forms of anaemias. *Amer Fam Physician* 1999; 59:1598-604
4. Abrahamson SD; Abrahamson N. Comment uncommon anaemias. *Amer Fam Physician* 1999;59:51-8
5. Snow Ch. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. *Arch Int Med* 1999; 159:289-98
6. Price EA, Schrier SL. Anemia in the elderly: introduction. *Semin Hematol.* 2008 Oct;45(4):207-9.
7. Schaefer RM, Huch R, Krafft A; Anaemia Working Group. Recommandations actuelles pour le traitement de l'anémie ferriprive *Rev Med Suisse.* 2007 Apr 4;3(105):874-80
8. P. Rufenacht S. Mach-Pascual A. Iten Hypovitaminose B12: challenge diagnostique et thérapeutique *Rev Med Suisse.* 2008 Oct 15;4(175):2212-4, 2216-7
9. L.Graf, M Korte. Diagnostic différentiel de l'anémie, St.Gall, Continuous Medical Education, 2009;38-41
10. Peghini PE, Fehr J [Diagnostic étiologique des anémies](#) 1ère et 2ème partie, *Forum Med Suisse.* 2002;2(37):857-861 et (38):880-888
11. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease, *N Engl J Med.* 2005 Mar 10;352(10):1011-23
12. Marsden PA. Treatment of anemia in chronic kidney disease--strategies based on evidence. *N Engl J Med.* 2009 Nov 19;361(21):2089-90. Epub 2009 Oct 30.
13. Les anémies : démarches stratégiques. Atelier du Service de Médecine de Premier Recours, Hôpitaux Universitaires de Genève, K. Delessert, 2005

**Algorithme A : Evaluation de l'anémie : hyper- ou hypo-régénérative**



**Algorithme B : Evaluation de l'anémie hyporégénérative selon les indices érythrocytaires (modèle le plus utilisé en médecine ambulatoire)**



Date de la première édition: 1998, Ch.de Pree et Ph.Béris

Dates de mises à jour:

2000 :M. Tajeddin, K.Samii et H.Stalder

2002 : K.Samii, M.Tajeddin et H.Stalder

Mai 2010: T.Huber-Gieseke, M-C.Kramer, S.Mach-Pasqual