

# Anémies

K. Samii, M. Tajeddin,  
H. Stalder

## Introduction

L'anémie est définie par une diminution de la quantité d'hémoglobine totale. Ni le nombre de globules rouges ni l'hématocrite ne permettent de la définir. En pratique seul le taux d'hémoglobine est important car il est le reflet de l'oxygène apportée aux tissus. Elle peut être secondaire à une hémorragie, une hémolyse ou une diminution de la production de globules rouges (GR).

L'incidence de l'anémie dans la population générale est d'environ 1,5%.

L'anémie est diagnostiquée et traitée par le médecin de premier recours dans plus de 80% des cas, surtout quand il s'agit de déficit en fer, vitamine B<sub>12</sub> ou acide folique, d'un état inflammatoire ou hémorragie aiguë. Pour cette raison, le médecin de premier recours doit être capable de reconnaître les différents cas d'anémie au moyen des tests simples (valeurs normales: voir tableau 1).

La durée de vie des GR est normalement de 90 à 120 jours. 1% des GR circulant sont détruits par jour et remplacés par la moelle en même quantité.

L'altération de cet équilibre, par la destruction accélérée (hémolyse, hypersplénisme), la perte excessive (hémorragie) des GR ou par la diminution de la production (carence, myélodysplasie) est traduite par l'apparition d'une anémie.

L'anémie peut donc être d'origine centrale non régénérative (réticulocytes <50 × G/l) ou d'une origine périphérique (régénérative).

L'anémie peut être normocytaire, microcytaire ou macrocytaire selon le volume corpusculaire moyen (MCV). La variation du volume des érythrocytes est une anisocytose. La variation de la forme des érythrocytes est une poikilocytose.

L'anémie peut être normochrome ou hypochrome selon la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCHC).

## Approche clinique

### Anamnèse

L'anamnèse et le contexte clinique permettent, la plupart du temps, de déterminer la cause. La démarche stratégique rigoureuse évite des examens complexes et inutiles ou, à l'inverse, doit poser l'indication justifiée du myélogramme.

La rapidité de l'installation de l'anémie influence la sévérité des symptômes. Une anémie installée progressivement est très bien tolérée jusqu'à des valeurs basses d'Hb. Les symptômes sont dus essentiellement à l'hypoxie tissulaire (symptômes non spécifiques du type d'anémie): fatigue, dyspnée à l'effort, palpitation, tinnitus, orthostase, céphalée, angor, claudication intermittente.

Certains éléments anamnestiques sont plus spécifiques et indiquent l'étiologie: origine du patient, présence de facteur déclenchant (fièvre, prise de médicaments, état viral), présence de facteur héréditaire, habitudes alimentaires et autres.

### Signes cliniques

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

- pâleur avec ictère: anémie hémolytique, anémie secondaire à une hépatopathie
- koïlonychie: anémie ferriprive
- glossite: déficit de vit B<sub>12</sub>
- stomatite angulaire: anémie ferriprive
- splénomégalie: hémolyse, syndrome myélo- ou lymphoprolifératif
- neuropathie, démence: déficit en vit. B<sub>12</sub> ou acide folique
- douleur osseuse: anémie falciforme

### Examens complémentaires

#### Hémogramme

- MCV: l'anémie peut être normocytaire, microcytaire (MCV <80 fL) ou macrocytaire (MCV >98 fL). L'anémie microcytaire est due principalement à un déficit en fer et à une anomalie de synthèse de l'hémoglobine (thalassémie). L'anémie macrocytaire est retrouvée dans les cas de déficit en acide folique et/ou déficit en vitamine B<sub>12</sub> et certains syndromes myélodysplasiques de type «anémie réfractaire».

Tableau 1. Valeurs normales.

	Homme	Femme
Hématocrite	40-52%	37-47%
Hémoglobine	140-180 g/l	120-160 g/l
Erythrocytes	4,4-6 T/l	3,8-5,2 T/l
MCV (Ht/GR)	82-98 fl	
MCHC (Hb/Ht)	320-360 g/l	
<b>En cas d'anémie</b>		
Réticulocytes:	<50 G/l	anémie arégénérative
	50 à 100 G/l	anémie partiellement régénérative
	>120 G/l	anémie régénérative

D'autres causes non hématologiques altèrent le volume des GR: hépatopathies, médicaments (zidovudine, méthotrexate) et la formation des rouleaux érythrocytaires (myélome multiple, état inflammatoire sévère) diminuant ainsi la spécificité de cet indice.

- Réticulocytes: une anémie régénérative (réticulocytes >100 g/l) indique une origine périphérique comme une spoliation ou une hémolyse. Des réticulocytes <50 g/l en présence d'anémie signifient une origine centrale (carentielle, aplasie médullaire ou érythroïde).
- Leucocytes et thrombocytes: une diminution des leucocytes et des thrombocytes avec la présence d'anémie sans augmentation des réticulocytes indique une perturbation au niveau de la cellule souche (anémie aplastique, myélodysplasie ou infiltration de la moelle). Une anémie avec une thrombopénie (et réticulocytose) peut signifier un mécanisme auto-immun (complication de syndrome lymphoprolifératif ou collagénose) ou une microangiopathie.
- Frottis du sang périphérique: l'examen des GR sur le frottis sanguin aide fortement au diagnostic pour l'anémie ferriprive (anisocytose se manifestant plus précocement que la microcytose et la diminution de MCHC), plusieurs hémoglobinopathies (thalassémie, drépanocytose) et les anomalies de la membrane érythrocytaire (sphérocytose, ovalocytose, elliptocytose). La présence de neutrophiles hyperségmentés est plus sensible que le MCV pour détecter une carence en acide folique ou vitamine B<sub>12</sub>, car la macrocytose peut être masquée par une thalassémie ou une carence en fer surajoutées.

#### Tests sériques

- *Ferritine*: c'est le meilleur test sanguin pour l'estimation des réserves en fer en raison de la haute sensibilité et spécificité. La ferritine baisse avant le MCV ou l'Hb. La ferritine augmente dans les maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, dans certains cancers et dans les maladies hépatiques. D'une manière générale une valeur <20 µg/l est diagnostique d'une carence en fer et une valeur de ferritine >200 µg/l exclut une carence martiale.
- *Fer et la saturation de la transferrine*: le fer a une variation circadienne pouvant at-

teindre jusqu'à 30% de la valeur de base. Pour cette raison le dosage du fer est un examen non utile pour le 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 de grossesse et lors de l'utilisation de contraception orale. Pour diagnostiquer une carence en fer, le dosage de la ferritine suffit. Il n'est recommandé de doser le fer et la transferrine qu'en présence d'un état inflammatoire surajouté.

- *Récepteurs solubles de la transferrine (sTfR)*: le sTfR est une forme tronquée du récepteur membranaire qui se trouve à la surface de toutes les cellules (sauf les globules rouges matures). Compte tenu de leur abondance sur les précurseurs érythroïdes, l'érythropoïèse est l'élément déterminant le plus important des valeurs de sTfR. Ainsi les taux seront abaissés par exemple en cas d'insuffisance rénale chronique, d'aplasie médullaire et, à l'inverse, des taux élevés seront observés en cas d'hémolyse, de polyglobulie. Le nombre de récepteurs à la surface des cellules dépend de l'accessibilité au fer: un déficit en fer induisant une synthèse des récepteurs, et un excès de fer réduisant ce nombre. Le plus grand nombre se trouve à la surface des précurseurs érythroïdes médullaires. Le taux ne varie pas en fonction du sexe et de l'âge chez l'adulte. L'intérêt de cette mesure réside dans le fait qu'elle permet, dans les cas difficiles associant un état inflammatoire et une anémie, de déterminer s'il y a réellement une carence martiale surajoutée (auquel cas la valeur du sTfR sera élevée). Le dosage permet aussi de diagnostiquer une carence martiale latente avant que l'anémie s'installe. En cas d'insuffisance rénale associée à une carence en fer, la valeur n'est pas interprétable.
- *Coloration de fer dans l'aspiration médullaire*: ce test, qui n'est pas recommandé en cas de suspicion de carence martiale isolée, est le plus spécifique et le plus sensible pour le diagnostic de la carence martiale.
- *Dosage de la vitamine B<sub>12</sub> sérique*: l'intervalle normal est de 135–700 pmol/l. Le taux de vitamine B<sub>12</sub> est à corrélérer avec la clinique.

La B<sub>12</sub> est faussement normale ou augmentée dans les syndromes myéloprolifératifs, les maladies hépatiques, une pullulation bactérienne intestinale, et en cas de carence congénitale de transcobalamine II. La B<sub>12</sub> est faussement diminuée (normalisation après correction de la cause initiale) dans la carence en acide folique, grossesse, prise de contraception orale et myélome multiple. Dans les cas douteux, on peut confirmer le diagnostic en mesurant les précurseurs de B<sub>12</sub> (acide méthylmalonique et homocystéine).

- *Dosage de l'acide folique*: l'acide folique varie rapidement en fonction du contenu alimentaire, augmente transitoirement dans la consommation d'alcool et dans la carence en B<sub>12</sub>. La sensibilité et la spécificité de cette mesure sont donc limitées. L'acide folique érythrocytaire est moins sensible aux variations alimentaires mais reste peu sensible et spécifique en cas de déficit en B<sub>12</sub>, chez les personnes alcooliques ou pendant la grossesse. En cas d'hémolyse, ce taux est faussement augmenté.
- *Dosage des précurseurs: acide méthylmalonique (MMA) et homocystéine (Hcy)*: dans la carence en B<sub>12</sub>, le MMA et l'Hcy augmentent dans 86% et 85% respectivement. Dans la carence en acide folique, uniquement l'Hcy est augmenté. Les taux de MMA et Hcy sont altérés avant le MCV, l'Hb ou les taux de B<sub>12</sub> et folate. Il pourrait alors s'agir d'une carence subclinique. En pratique le dosage de MMA dans les urines est quelques fois utile si la valeur de B<sub>12</sub> est à la limite inférieure de la norme.
- *Anticorps anti-cellules pariétales gastriques et anti-facteur intrinsèque (FI)*: les Ac anticellules pariétales gastriques ne sont pas spécifiques (50% positifs dans la maladie de Biermer, 3–10% positifs chez des sujets normaux et dans des maladies endocriniennes et auto-immunes). L'Ac anti-FI est spécifique mais peu sensible (60% positifs dans la maladie de Biermer).
- *Test de Schilling*: ce test permet de distinguer l'anémie de Biermer de la malabsorption. L'indication à effectuer ce test est la confirmation d'une anémie de Biermer en cas d'Ac négatifs en raison des risques neurologiques et de cancer gastrique à long terme. Le test se fait en deux étapes [étape 1: donner une dose (0,5–1 µg) de B<sub>12</sub> marquée au Cobalt 57\* per os après avoir donné une forte dose de B<sub>12</sub> non marquée en injection (1000 µg)]. La B<sub>12</sub> marquée est dosée dans les urines de 24 h. Si la quantité excrétée est <7% de celle administrée, le test est répété (étape 2) avec l'ingestion de B<sub>12</sub> marquée au Cobalt 57\* et le facteur intrinsèque. Si l'excrétion de la B<sub>12</sub> marquée augmente, le diagnostic d'anémie de Biermer est posé.
- *Bilan hémolytique (bilirubine, LDH, haptoglobine, test de Coombs, Hb libre)*: le bilan est indiqué quand il y a une suspicion de destruction accélérée des GR (anémie hyperrégénérative sans notion de spoliation). Les tests de Coombs direct et indirect sont utiles pour détecter des anticorps fixés sur la membrane ou circulants. Les causes d'une hémolyse à test de *Coombs négatif* sont les anomalies de la membranes des GR (sphérocytose), les hémoglobinopathies, les enzymopathies, l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (PNH) et les microangiopathies (purpura thrombotiques thrombocytopenique). Le *Coombs positif* signifie une hémolyse auto-immune à anticorps chauds (extravasculaire) ou une hémolyse à anticorps froids (intravasculaire). L'hémolyse extravasculaire est observée au cours d'une leucémie lymphocytaire chronique, lymphome, infection bactérienne, une maladie auto-immune. Elle peut être idiopathique. L'hémolyse intravasculaire survient lors des infections virales chez les enfants et les adultes ou des infections à *Mycoplasma pneumoniae*, lors de syndromes lymphoprolifératifs (LLC, Lymphome); elle peut aussi rester d'origine inconnue. Dans les cas d'hémolyse intravasculaire la LDH est plus fortement augmentée que dans l'hémolyse extravasculaire. L'hémoglobine libre est aussi plus élevée dans l'hémolyse extravasculaire. Dans ce cas, l'haptoglobine est fortement diminuée ou absente.
- *Etudes des hémoglobines*: la recherche d'une hémoglobinopathie dans les populations à risque (méditerranéens, africains et asiatiques) par électrophorèse d'hémoglobine, le dosage de HbF, HbA et éventuellement la recherche génétique de l' $\alpha$ -thalassémie ne doit pas s'effectuer avant d'avoir exclu une anémie ferriprive, qui est la cause la plus fréquente de l'anémie microcytaire.

## Attitudes et traitements

### *Anémie ferriprive*

L'évaluation du manque de fer est utile pour juger la durée du traitement en sachant que seul 10% de la dose donnée per os par jour est absorbé:

$$\text{Manque de fer (mg)} = \text{Hb théorique} \\ (140 \text{ ou } 120 \text{ selon sexe}) - \text{Hb réelle} \times 255$$

Le fer est donné sous forme de sulfate qui est mieux absorbé par la muqueuse gastrique. La dose est de 200 mg/j à jeun avec vitamine C pour accélérer l'absorption. Si des effets secondaires apparaissent (nausée, diarrhée, constipation, crampes abdominales), il peut être donné après les repas.

La formule sanguine doit être contrôlée après 10 jours de traitement pour s'assurer de l'augmentation des réticulocytes. Le traitement est considéré efficace quand la ferritine augmente à 50 µg/l. Le fer peut être donné iv. dans les cas suivants: intolérance au fer per os, interaction avec d'autres médicaments (diminuant l'acidité gastrique, tétracyclines) et en cas de malabsorption intestinale (maladie cœliaque, Crohn). Le thé et la caféine diminuent l'absorption du fer. En iv. le fer est administré sous forme de saccharate (Venofer® 200 mg dans 250 ml NaCl 0.9% sur 30 minutes).

### *Anémie par carence de vitamine B<sub>12</sub>*

La route d'administration traditionnelle pour la B<sub>12</sub> est l'injection im, (sc. en présence de thrombopénie). La dose est 1000 µg/j pendant 1 semaine, ensuite 1000 µg/semaine pendant 4 semaines puis 1000 µg/mois pendant 6 mois. En cas de maladie de Biermer ou de malabsorption la dose de maintien doit être administrée à vie 1× tous les 3 mois environ. La correction de la vitamine B<sub>12</sub> sérique est observée après un mois de traitement, la crise réticulocytaire est observée après 5 à 7 jours, raison pour laquelle l'acide folique doit être administré à raison de 5 mg/j dès le début. Les signes neurologiques sont régressifs après 6 mois de traitement. Cette régression est en relation directe avec leur durée d'installation. Si les anomalies neurologiques persistent après la correction du taux de B<sub>12</sub>, il est indiqué de doser MMA et Hcy. Leur augmentation signifie qu'une carence persiste encore.

### *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. Les antagonistes de folates (methotrexate, pyriméthamine, triméthoprim), entraînent une carence en acide folique. La dose recommandée est de 5 mg/j.

### *Transfusion sanguine*

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

**Tableau 2.**

#### Indications aux transfusions de culots globulaires.

Anémie symptomatique chez un patient normovolémique, indépendamment du taux d'Hb
Perte aiguë de >15% du volume globulaire
Perte sanguine avec hypoxie
Hb <80 g/l avant une intervention chirurgicale
Hb <90 g/l chez un transfusé chronique

## Les 3 points plus importants à retenir

Une bonne anamnèse, un status clinique soigneux et un examen du frottis expérimenté 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.

Date de la première édition: 15 mars 1998 par Ch. de Pree et Ph. Béris

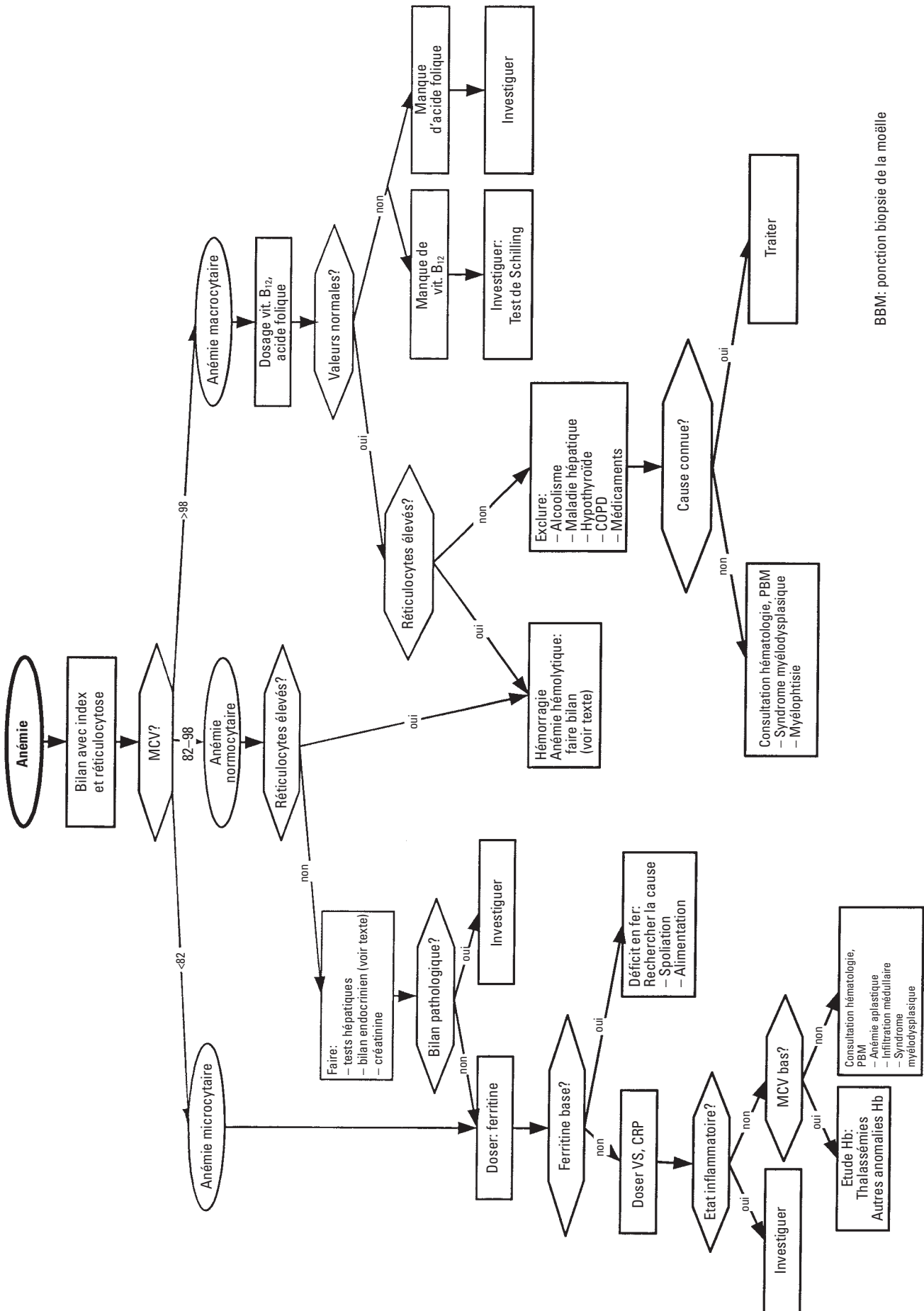
Dates des mises à jour: 13 septembre 2000 par M. Tajeddin, K. Samii et H. Stalder et 2 décembre 2002 par K. Samii, M. Tajeddin et H. Stalder

Pour tout renseignement, commentaire ou question: Hans.Stalder@hcuge.ch

Cette stratégie est également disponible sur le web: <http://www.hcuge.ch/dmc/fr-strateg.htm>

### Références

- Beris Ph, Tobler A. Diagnostic de l'anémie. Méd et Hyg 1997;55:1812-6.
- Frewin R, Henson A. ABC of clinical haematology: iron deficiency anaemia. BMJ 1997;314:360-3.
- Duffy T. Evaluation of anemia in an adult and adolescent. Current practice of medicine 1999:973-86.
- Little DR. Ambulatory management of common forms of anemia. Amer Fam Physician 1999;59:1598-604.
- Abramson SD, Abramson N. Common uncommon anemias. Amer Fam Physician 1999;59: 851-8.
- Snow Ch. Laboratory diagnosis of Vitamine B<sub>12</sub> and folate deficiency. Arch Int Med 1999;159:1289-98.



BBM: ponction biopsie de la moëlle