



L'anémie ferriprive et l'anémie des maladies chroniques :

comment les distinguer, les évaluer et les traiter ?

par Rohan Pointer et Diane Roger-Achim

En l'absence d'un de vos collègues, parti en vacances, vous recevez le résultat d'un hémogramme qu'il avait demandé pour une patiente de 65 ans, présentant une toux avec expectorations : hémoglobine (Hb) = 75 g/l, volume globulaire moyen (VGM) = 80 fl (diminué), indice de déviation du volume érythrocytaire (IDVE) = 18 (augmenté). Vous demandez aux Archives le dossier de la patiente et, en attendant, vous commencez à réfléchir à la prochaine étape vous permettant de préciser les causes de cette anémie.

50

L'ANÉMIE (Hb < 120 g/l chez la femme et < 140 g/l chez l'homme) est une manifestation fréquente de maladie. Dans les pays occidentaux, de 5 % à 10 % de la population adulte en souffre, et cette prévalence augmente avec l'âge, touchant plus de 40 % des hommes de 85 ans et plus¹. En Amérique du Nord, les grandes causes d'anémie chez les adultes et les personnes âgées sont les maladies chroniques (de 30 % à 45 %) et un état ferriprive (de 15 % à 30 %)². Il n'est pas toujours évident de distinguer ces deux entités, d'autant plus que leurs caractéristiques peuvent parfois se chevaucher. Par ailleurs, puisqu'une anémie qui s'est développée lentement est rarement symptomatique lorsque le taux d'hémoglobine est supérieur à 80 g/l,

Le Dr Rohan Pointer, omnipraticien, exerce au Centre de santé Tulattavik en Ungava et la Dr^e Diane Roger-Achim, omnipraticienne, exerce à l'Unité de médecine familiale du CLSC des Faubourgs, à Montréal.

T A B L E A U I

Points saillants de l'anamnèse pour diagnostiquer un cas d'anémie

- antécédents personnels de maladie chronique
- antécédents familiaux d'anémie
- prise de médicaments
- consommation d'alcool
- nutrition
- saignements (digestif, gynécologique, urinaire, etc.)
- évolution dans le temps (asthénie, dyspnée, etc.)

T A B L E A U II

Examen physique en présence d'anémie

- conjonctives (pâleur ou ictère)
- bouche (glossite et autres stomatites)
- peau et phanères (koïlonychie)
- signes cardiovasculaires
- hépatosplénomégalie
- toucher rectal (dépistage de spoliation)

il s'agit souvent d'une trouvaille « fortuite », décelée lors d'un test courant. Cependant, grâce à une brève anamnèse (*tableau I*), à un examen ciblé (*tableau II*) et à un bilan paraclinique de base (*tableau III*), il est possible de diagnostiquer le type d'anémie dans 75 % des cas sans devoir pousser plus loin³. Une fois le diagnostic connu, il reste à trouver la maladie causale.

Anémie ferriprive

Physiopathologie

Chez les adultes, le plus souvent, l'anémie ferriprive est secondaire

d'une spoliation digestive ou, chez la femme, d'un saignement utérin. Elle est moins souvent attribuable à des problèmes de malnutrition ou à une malabsorption associée, par exemple, à la maladie coeliaque. L'anémie ferriprive se développe lorsque les réserves de fer, sous forme de ferritine et d'hémosidérine stockées dans le système réticulo-endothélial (foie, rate, moelle) sont épuisées. Cette déplétion engendre des changements sur les plans cellulaire et biochimique. En effet, la ferritine diminue, les érythrocytes deviennent hypochromes, puis microcy-

T A B L E A U III

Bilan de base pour déceler l'anémie microcytaire ou normocytaire

- Hémogramme
- Frottis sanguin
- Numération réticulocytaire
- Fer sérique, TIBC, transferrine, ferritine
- Vitesse de sédimentation (selon l'état clinique)

T A B L E A U IV

Évolution de l'anémie ferriprive

Hb	Frottis	Fer sérique $\mu\text{mol/l}$	Moelle	Ferritine $\mu\text{g/l}$
Normale	Normochrome/ Normocytaire	50-150	Normale	14-340
100-120	Normochrome/ Normocytaire	Bas	Hyperplasie	Basse
80-100	Hypochrome/ Normocytaire	Très bas	Diminution de la cellularité	Basse
< 80	Hypochrome/ Microcytaire	Très bas	Diminution de la cellularité	Basse

taires (tableau IV). On remarque souvent une anisocytose (inégalité de la taille des cellules), exprimée par un IDVE augmenté. Le nombre de réticulocytes augmente avant de chuter (absence de matière première) et la ca-

pacité totale de fixation du fer (*total iron binding capacity* – TIBC) ainsi que les taux de transferrine augmentent (en situation de carence en fer, la transferrine qui en assure le transport dans le sang a tendance à augmenter

CENTRE HOSPITALIER DU QUÉBEC
HÉMATOLOGIE GÉNÉRALE

STAT ROUTINE

DIAGNOSTIC
Fatigue

HÉMATOLOGUE	TECHNICIENNE
<i>[Signature]</i>	<i>[Signature]</i>
LCKS $\times 10^9/l$	4,5 – 10,5
ERCS $\times 10^{12}/l$	♂ 4,7 – 6 ♀ 4,2 – 5,6
Hb g/l	♂ 140 – 180 ♀ 120 – 160
HT	♂ 0,42 – 0,52 ♀ 0,37 – 0,47
VGM fl	80 – 100
HGM pg	27 – 32
CHGM g/l	320 – 370
IDVE	11,5 – 15,5
PLT $\times 10^9/l$	150 – 450

SÉDIMENTATION mm/h

N. ABSOLU $\times 10^9/l$	
NEUTRO	2,3 – 7,6
LYMPHO	0,5 – 4
MONO	0,09 – 0,97
ÉOSINO	0 – 0,55
BASO	0 – 0,1

pour maximiser ce transport).

Tests paracliniques

Puisqu'une ferritine sérique basse est pathognomonique de l'anémie ferriprive, le diagnostic est souvent établi dès qu'on reçoit les résultats du bilan (tableau III). Cependant, une ferritine normale ou élevée n'élimine pas automatiquement la présence d'anémie ferriprive. En effet, la ferritine est

Puisqu'une ferritine sérique basse est pathognomonique de l'anémie ferriprive, le diagnostic est souvent établi dès qu'on reçoit les résultats du bilan (tableau III). Cependant, une ferritine normale ou élevée n'élimine pas automatiquement la présence d'anémie ferriprive.

un marqueur inflammatoire, et elle augmente en présence de plusieurs troubles, malgré une carence en fer. Si le bilan initial n'est pas concluant, il reste toujours l'examen de référence, soit la biopsie de la moelle. Le diagnostic d'anémie est confirmé lorsque la biopsie révèle un taux de normoblastes inférieur à 10 %. Inutile de dire que cette technique est effractive, coûteuse et douloureuse, raisons pour lesquelles on essaie de trouver une autre technique tout aussi sensible et spécifique, sans tous ces désavantages.

Un test prometteur est celui de la mesure des récepteurs de transferrine sérique. Ces glycoprotéines, qui se trouvent à la surface des cellules précurseurs des érythrocytes, transportent le fer à l'intérieur de la membrane où leur présence est cruciale pour la prolifération de cette lignée. Si le fer sérique diminue, l'expression de ces récepteurs augmente pour compenser. Un niveau de récepteurs plus élevé reflète donc un état ferriprive avec une spécificité supérieure à 90 % et une sensibilité autour de 88 %⁴. Actuellement, cette analyse est disponible seulement dans quelques centres au Canada (aucun au Québec), mais elle pourrait remplacer à l'avenir la biopsie de moelle à titre de test d'évaluation de l'anémie.

En attendant, en cas de doute après le bilan, on peut aussi décider de faire une tentative thérapeutique avec du fer. Il est alors important de vérifier l'état du patient de deux à quatre semaines plus tard, par un hémogramme et le décompte des réticulocytes, et de procéder à une autre évaluation en l'absence d'une réponse satisfaisante.

Cause

Après avoir diagnostiqué une anémie ferriprive, il faut en déterminer la cause. Les lésions gastro-intestinales occupent la première place chez les personnes âgées (de 20 % à 40 % pour les lésions digestives hautes, de 15 % à 30 % pour les lésions digestives basses)². Le médecin devrait donc s'en préoccuper en premier lieu. À moins d'être en présence d'un tableau clinique qui évoque une autre maladie, on doit commencer par une coloscopie, car le cancer du côlon entraîne le taux de mortalité le plus élevé de toutes les causes gastro-intestinales. Cet examen permet aussi de dépister plusieurs lésions non cancéreuses.

Une coloscopie qui ne révèle pas d'anomalies doit être suivie d'une œsophago-gastro-duodénoscopie (OGD) (que le patient présente ou non des symptômes gastriques). Si les résultats des deux interventions sont normaux, on peut pratiquer une biopsie du grêle pour dépister la maladie cœliaque (présente chez 6 % des patients manifestant une anémie ferriprive). L'anémie est le mode de présentation unique d'un certain pourcentage de patients souffrant de la maladie cœliaque.

Malheureusement, après ces trois interventions, chez de 7 % à 47 % des patients, on ne pourra pas poser de diagnostic qui expliquerait la cause de leur anémie. Dans leur cas, cependant, le risque de maladie mortelle est faible. Il n'y a pas d'avantage à réaliser une angiographie ou une étude barytée du grêle. Les deux tiers de ces anémies vont se résoudre grâce à un traitement par le fer⁵.

Traitement

Une fois la source du saignement précisée et prise en charge, il faut entreprendre la restauration des réserves de fer. Le sulfate ferreux représente le traitement de base. Chaque comprimé de 300 mg contient 60 mg de fer élémentaire. Cependant, les effets secondaires sont nombreux et fréquents (nausées, constipation, flatulence, diarrhée). On peut parfois soulager ces effets nocifs gênants si le fer est pris avec les repas, bien que les aliments en diminuent l'absorption. Il faut aussi se rappeler que les anti-acides, de même que les phénols du thé⁶ et du café, diminuent l'absorption du fer, tandis que la vitamine C augmente l'absorption du fer non hémique. On ajustera la fréquence des prises selon la tolérance, habituellement, de une à trois fois par jour. Vingt pour cent des patients ne tolèrent pas le sulfate ferreux. On peut, dans leur cas, envisager d'autres préparations, comme le gluconate ferreux, qui ne contient que 35 mg de fer élémentaire. Cependant, cet agent coûte plus cher et n'apporte pas plus de fer qu'un comprimé de sulfate ferreux pris tous les deux jours. Par ailleurs, il n'a pas été clairement démontré qu'il était mieux toléré⁷. Une dose moindre de sulfate ferreux pourrait probablement être efficace. Une étude a révélé que dans les pays du tiers-monde, on peut éliminer l'anémie

En cas de diagnostic d'anémie ferriprive chez l'adulte, à moins d'être en présence d'un tableau clinique qui évoque une autre maladie, on doit commencer par une coloscopie.

dans certains cas grâce à une dose de un comprimé, une ou deux fois par semaine⁸.

Une réticulocytose maximale s'observe après de 7 à 10 jours de traitement, tandis qu'une réaction au niveau de l'hémoglobine ne peut être décelée, en général, avant de 2 à 3 semaines, les valeurs se normalisant après deux mois. On doit continuer le traitement jusqu'à ce que la ferritine se situe autour de 50 µg/l, ce qui prend en moyenne quatre mois.

En cas d'inobservance du traitement par voie orale, on peut recourir à l'administration du fer par voie parentérale. Cependant, ce mode d'administration reste exceptionnel. Il ne devrait être utilisé ni en fonction de la gravité de l'anémie ni dans le but d'obtenir une réaction rapide. Il ne faut pas oublier que malgré un traitement intramusculaire ou intraveineux, la moelle a besoin du même laps de temps pour refaire ses réserves de globules rouges^{3,5,9,10}.

Le seuil à partir duquel une transfusion est décidée dépend tout autant du médecin que du patient. Il a été démontré que la plupart des médecins transfusent quand l'hématocrite chute en dessous de 0,25¹¹, mais cette valeur empirique est largement influencée par une multitude de facteurs, dont l'âge du patient, ses antécédents cardiovasculaires, le mode d'installation de l'anémie (graduelle ou fulgurante) et la présence d'une hémorragie active. Toute décision devrait être prise en prenant en considération chaque cas individuellement.

Anémie des maladies chroniques

Cause

Les études entreprises durant les années 1960 sur les anémies associées aux infections ont permis de constater que l'anémie des maladies chroniques forme une classe distincte. On sait maintenant que 75 % de ces cas sont dus à une maladie infectieuse, à une maladie inflammatoire ou à une néoplasie, même en l'absence de métastases osseuses (*tableau V*). On doit noter qu'un diabète stable, l'hypertension artérielle, l'asthme, l'angine et l'insuffisance cardiaque ne devraient pas être considérés comme des causes plausibles. En outre, les anémies associées à une insuffisance hépatique, à l'hypothyroïdie et à l'insuffisance rénale chronique, dont le mécanisme est différent, ne sont habituellement pas regroupées sous la rubrique des « anémies des maladies chroniques »¹².

Physiopathologie

Selon l'hypothèse la plus couramment acceptée, l'anémie

T A B L E A U V

Maladies chroniques associées à l'anémie

Infections chroniques

- tuberculose
- endocardite
- infections urinaires récidivantes

Maladies inflammatoires

- polyarthrite rhumatoïde
- polymyalgie rhumatique
- escarres de décubitus
- hépatite

Néoplasies

- myélome
- carcinome
- leucémie
- lymphome

Malnutrition protéo-énergétique

des maladies chroniques est la manifestation d'un mécanisme de défense de l'organisme contre une affection chronique. Si le fer stocké dans le système réticulo-endothélial est protégé contre des agents externes, comme les bactéries par exemple, il est aussi à l'abri de l'érythropoïèse. D'autres hypothèses proposées incluent l'effet inhibiteur des cytokines générées par la maladie chronique et une moindre réponse à l'érythropoïétine (toutefois, l'érythropoïétine joue un rôle plus important dans l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique)^{1,12}.

Tests paracliniques

L'anémie des maladies chroniques est le plus souvent normochrome et normocytaire, bien qu'elle puisse être aussi microcytaire (dans environ le tiers des cas). Les épreuves de laboratoire révèlent typiquement un taux de fer sérique bas, un faible taux de transferrine et de TIBC, les réserves, bien qu'adéquates, n'étant pas disponibles. Le taux sérique de ferritine est normal ou élevé, et la vitesse de sédimentation est accélérée (*tableau VI*)³. La gravité de l'anémie est, en général, proportionnelle à la gravité de la maladie sous-jacente, bien qu'une hémoglobine inférieure à 100 g/l soit exceptionnelle.

T A B L E A U VI

Anémie ferriprive ou anémie des maladies chroniques ?

	VGM	Fer sérique	Transferrine, TIBC	Saturation	Ferritine	Réticulocytes
Anémie ferriprive	faible	faible	élevée	faible	faible ou normale	élevés au début, faible ensuite
Anémie des maladies chroniques	normal, rarement faible	faible	normale ou faible	faible	normale ou élevée	faible
Mixte	normal ou faible	faible	selon le cas	faible	normale ou élevée	
Thalassémie	faible	normal	normale	normale	normale ou élevée	normaux
Insuffisance rénale	normal	normal	normale	normale	normale	faible

Traitement

On sait maintenant que même si le taux de fer sérique est bas, il n'y a aucun avantage à prescrire du fer en cas d'anémie des maladies chroniques. Le fer pourrait même être nuisible au patient qui aurait une hémochromatose légère (maladie qui n'est pas si rare au Québec) et qui l'ignorerait. Il y a guérison de l'anémie une fois que la maladie causale est maîtrisée, ce qui représente la pierre angulaire du traitement.

L'anémie des maladies chroniques est associée à une hypoproduction relative d'érythropoïétine (EPO). Le gène de l'EPO humaine a été séquencé il y a maintenant plus de 15 ans, et la molécule constitue depuis plusieurs années le traitement courant de l'anémie provoquée par l'insuffisance rénale chronique. Des études portant sur le rôle de l'EPO recombinante (Eprex®) en cas d'anémie des maladies chroniques^{1,13} ont montré que l'EPO peut élever l'hématocrite et améliorer la qualité de vie des receveurs, tout en diminuant le besoin de transfusions sanguines. Au Québec, il n'existe pas de lignes directrices strictes concernant l'administration d'Eprex en présence d'anémie des maladies chroniques. Toutefois, ce traitement est remboursé par le

régime d'assurance médicament du Québec, si les causes corrigibles de l'anémie ont été rectifiées et que l'état du patient nécessite des transfusions régulières qui pourraient s'espacer grâce à ce traitement.

LES MÉDECINS DE FAMILLE se retrouvent régulièrement devant un hémogramme qui évoque une anémie chez leurs patients adultes ou âgés. Plus de la moitié de ces anémies est due à une maladie chronique ou à un état ferriprive. Dans les deux cas, les taux de fer sérique seront bas, mais il s'agit d'entités très différentes dont le traitement est, lui aussi, différent. Une bonne anamnèse et un examen bref comportant un bilan sanguin simple et peu coûteux permettront au médecin de poser le bon diagnostic concernant le type d'anémie et d'effectuer ensuite les évaluations qui s'imposent pour prescrire le traitement approprié. ☞

Date de réception : 22 avril 2003.

Date d'acceptation : 7 juillet 2003.

Mots clés : anémie ferriprive, anémie des maladies chroniques, ferritine, traitement par le fer.

On sait maintenant que même si le taux de fer sérique est bas, il n'y a aucun avantage à prescrire du fer en cas d'anémie des maladies chroniques. Le fer pourrait même être nuisible au patient qui aurait une hémochromatose légère (maladie qui n'est pas si rare au Québec), et qui l'ignorerait.

R E P È R E

Bibliographie

1. Brill JR, Baumgardner DJ. Normocytic anemia. *Am Fam Physician* 2000 ; 62 : 2255-63.
2. Smith DL. Anemia in the elderly. *Am Fam Physician* 2000 ; 62 : 1565-72.
3. Lindenbaum J, Duffy TP. An approach to the anemias/normochromic, normocytic anemias/microcytic and hypochromic anemias. Dans : Bennett JC, Plum F, *Cecil Textbook of Medicine*. 20^e éd. Montréal : W.B. Saunders Company, 1996 ; 823-27, 837-43.
4. Sthoeger ZM, et coll. Diagnosis of iron deficiency anemia in the elderly by transferrin receptor-ferritin index. *Arch Intern Med* 2002 ; 162 : 445-9.
5. Kandel GP, Rasul I. An approach to iron-deficiency anemia. *Can J Gastroenterol* 2001 ; 15 (11) : 739-47.
6. Gabrielli GB, De Sandre G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica* 1995 ; 80 : 518-20.
7. McDiarmid T, Johnson ED. Are any oral iron formulation better tolerated than ferrous sulfate. *J Fam Pract* 2002 ; 57 : 51-6.
8. Gross R, Schultink W, Juliawati. Treatment of anaemia with weekly iron supplementation [Letter]. *Lancet* 1994 ; 344 : 821.
9. Swain RA, Kaplan B, Montgomery E. Iron deficiency anaemia: when is parenteral therapy warranted? *Postgrad Med* 1996 ; 100 : 181-93.
10. Ascari E. Iron deficiency anaemia resistant to iron therapy. *Haematologica* 1993 ; 78 : 178-82.
11. Diamond PT, Julien DM. Practice trends in the management of low hematocrit in the acute rehabilitation setting. *Am J Phys Med Rehab* 2001 ; 80 : 816-20.
12. Fitzsimons EJ, Brock JH. The anaemia of chronic disease (editorial). *BMJ* 2001 ; 322 : 811-2.
13. Eckardt K. After 15 years of success - perspectives of erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001 ; 16 : 1745-9.

S U M M A R Y

The anaemia of chronic diseases and iron-deficiency anaemia. Anaemia is a frequent manifestation of a disease state. While in third-world countries it is largely due to malnutrition and hookworm infection, in North America, the primary causes are iron deficiency and chronic diseases. 5 to 10 % of the adult population is anaemic and most of these individuals are asymptomatic, accounting for frequent "fortuitous diagnosis" during routine lab testing. With a small number of tests (complete blood count, peripheral blood smear, reticulocyte count, ferritin, iron, total iron binding capacity, and erythrocyte sedimentation rate) the physician can obtain a conclusive diagnosis in over 75% of patients. Iron-deficiency anaemia should be thought of as an early sign of grave GI pathologies and thus deserves a thorough GI work-up. Once the source of bleeding has been identified and attended to, iron-repletion treatment can be undertaken. Blood transfusions are reserved for clinically unstable patients, for obvious reasons. In 3/4 of cases, anaemia associated with chronic disease is due to infectious conditions, chronic inflammation, or underlying neoplasms. The degree of anaemia generally mirrors the severity of the underlying pathology and thus remits when the adjacent disease is successfully managed. Iron supplements are of no benefit and ongoing research shows promise for the use of erythropoietin in the treatment of this condition.

Key words: iron-deficiency anaemia, chronic disease anaemia, ferritin, iron therapy.

Les données dont vous avez besoin, quand vous en avez besoin



InfoPOEMs
The Clinical Awareness System™

DailyPOEMs^{MC} : Patient-Oriented Evidence that Matters
(preuves pertinentes axées sur le patient)

Courriels quotidiens contenant de nouvelles données pertinentes et validées. Depuis 1996. Nos éditeurs scientifiques revoient plus de 1200 études, publiées mensuellement dans plus de 100 revues, qui présentent uniquement les meilleures preuves pertinentes axées sur le patient. Seulement une étude sur 40 répond à ce critère. Le processus POEMs, que tout le monde vante, se sert de critères spécifiques de validité et diffuse des données pertinentes pour la pratique.

InfoRetriever^{MC}

Le système de base de données qui donne des renseignements filtrés et concis, fondés sur des résultats InfoRetriever tire les données d'une gamme complète de documents et d'outils fondés sur l'expérience clinique : tous les résumés des POEMs et des études méthodiques Cochrane, auxquels s'ajoutent 120 règles de décision, 1600 calculs prédictifs et 300 sommaires de directives cliniques. Sans oublier une consultation clinique complète de 5 minutes, et plus encore.

Avec l'aval du *British Medical Journal* et de l'*American Family Physician*, entre autres, s'adressant exclusivement aux médecins par voie électronique, par l'entremise de divers sites, services, groupements caritatifs, organismes sans but lucratif et associations.



Distributeur : Hospital Reps
Pour tout renseignement : HospitalReps.com
561-775-3915

www.InfoPOEMs.com

Formats disponibles : assistant personnel (ordinateur de poche, Palm), Internet, Intranet et ordinateur de bureau
Prix spéciaux pour des personnes, des groupes et des établissements