

Anémie aiguë non hémorragique et urgences

S. ANDRÉ, J.-L. POURRIAT, F. PERRUCHE, Y.-E. CLAESSENS

1. Introduction

La découverte d'une anémie est un événement fréquent en médecine d'urgence. L'anémie peut être à l'origine de symptômes conduisant le patient à consulter aux urgences, en particulier si elle est brutale ou s'il existe une extériorisation de sang. Si l'anémie peut être la conséquence d'une hémorragie aiguë ou chronique, elle peut également s'intégrer dans un contexte plus complexe où existent un défaut de production ou une augmentation de la destruction des hématies. On parle alors d'anémie aiguë isovolémique. Prendre en charge une anémie aiguë répond au même raisonnement que tout autre problème survenant dans le contexte de l'urgence. Il convient de définir le mécanisme de l'anémie ; le besoin d'un traitement symptomatique qui, en l'occurrence, peut être l'expansion volémique, l'apport d'oxygène, la transfusion de concentrés érythrocytaires ; la présence d'une pathologie relevant d'un traitement spécifique et immédiat, en milieu spécialisé ou non.

Ce chapitre aborde les questions que se pose l'urgentiste face à une anémie aiguë non hémorragique, quant à la compréhension du mécanisme, l'appréciation de son retentissement et les traitements à proposer dans le contexte de la pratique aux urgences.

Correspondance : Dr Yann-Erick Claessens, Pôle Réanimations-Urgences, Hôpital Cochin, AP-HP, 27, rue du Faubourg Saint-Jacques, 75679 Paris cedex 14 et Université Paris Descartes.
Tél. : 33(1) 58 41 27 07. Fax : 33(1) 58 41 26 40. E-mail : yann-erick.claessens@cch.aphp.fr

2. Définitions

Si la définition consensuelle de l'anémie est la diminution de la concentration d'hémoglobine en deçà du seuil physiologique (Hb < 12 g/dl pour les hommes, 11 g/dl pour les femmes, selon l'OMS) (1), appréhender son caractère aigu en médecine d'urgence est plus difficile. Pour qu'elle ait du sens, la définition de l'anémie aiguë doit avoir une relevance clinique. Ainsi, certains auteurs ont proposé une gradation des symptômes selon le taux d'hémoglobine, mais sans tenir compte des autres paramètres définissant le transport artériel en oxygène (2). En d'autres termes, l'anémie aiguë serait une diminution de l'hémoglobine en deçà du seuil critique, responsable de symptômes relevant d'un traitement urgent.

La définition serait alors clinique, basée sur une symptomatologie plus qu'un seuil, puisque le seuil diffère selon les patients. Les recommandations de l'AFS-SAPS définissent le terme anémie aiguë comme « se constituant en moins de 48 heures, et par extension les situations postopératoires où l'anémie se constitue en quelques jours à 3 semaines » (3).

3. Rappel physiologique

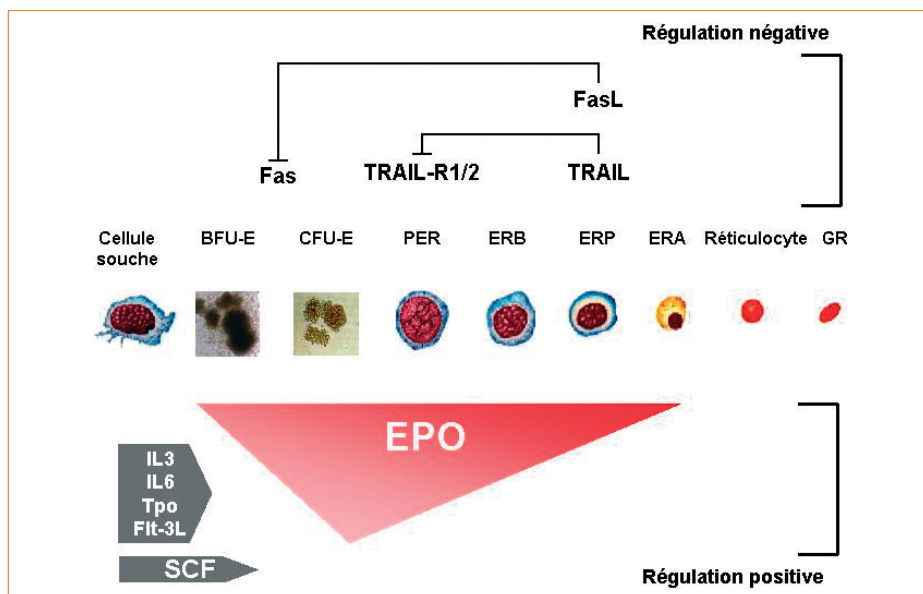
3.1. Régulation de l'érythropoïèse

L'érythropoïèse est le processus qui conduit à la production de globules rouges à partir d'une cellule souche hématopoïétique totipotente. Cette production est régulée pour maintenir une masse globulaire physiologique constante en s'adaptant aux besoins. En effet, le globule rouge, cellule anucléée, a une durée de vie limitée de 120 jours et meurt par vieillissement du fait de son incapacité à renouveler son stock enzymatique.

Chez l'homme, à partir du cinquième mois du développement embryonnaire, débute l'hématopoïèse médullaire, siège de l'érythropoïèse définitive. L'érythropoïèse est le résultat de deux événements distincts : l'engagement de la cellule souche totipotente vers la lignée érythroblastique, et la maturation du progéniteur érythroïde conduisant à l'énucléation au stade de réticulocyte, pour produire les globules rouges circulants.

Le contrôle de l'érythropoïèse fait intervenir des facteurs hormonaux et le micro-environnement médullaire. La régulation terminale de l'érythropoïèse fait appel à un facteur de croissance spécifique : l'érythropoïétine (Epo) (4). L'Epo, produite principalement par les cellules interdigitées rénales, va interagir avec son récepteur pour permettre la prolifération, la différenciation et la survie des progéniteurs érythroïdes. L'oxygénation tissulaire est en partie dépendante du nombre de globules rouges circulants, l'hypoxie entraînant une augmentation de la synthèse d'Epo par le rein. Le gène de l'Epo possède une région régulatrice sensible à l'hypoxie. Le facteur HIF-1 (Hypoxia-Induced factor 1), membre d'un complexe de transcription avec la protéine VHL (Von Hippel-Lindau), est synthétisé en

Figure 1 – Principaux mécanismes de régulation positive et négative de l'érythropoïèse normale



BFU-E : burst colony forming unit-erythroid ; CFU-E : colony forming unit-erythroid ; PER : proerythroblaste ; ERB : érythroblaste basophile ; ERP : érythroblaste polychromatophile ; ERA : érythroblaste acidophile ; GR : globule rouge ; IL : interleukine ; Tpo : thrombopoïétine ; SCF : stem cell factor ; EPO : érythropoïétine ; FasL : ligand de Fas ; TRAIL-R : récepteur de TRAIL.

réponse à l'hypoxie et régule la transcription du gène de l'Epo après fixation dans une région régulatrice (5).

Des mécanismes de régulation négative contrôlent la production des hématies. Des ligands exprimés à la surface des progéniteurs différenciés activent des récepteurs situés sur des cellules moins différenciées dont elles induisent l'apoptose. Ainsi, les pro-érythroblastes, très différenciés, vont activer des programmes de mort cellulaire en stimulant les récepteurs Fas et TRAIL-R1/2 à la surface des progéniteurs moins différenciés, et ainsi limiter la production de globules rouges (figure 1) (6, 7).

3.2. Régulation du métabolisme du fer

Le fer ferrique est l'élément chimique de l'hémoglobine permettant la captation de l'oxygène. Il est absorbé au niveau digestif par les entérocytes. Au niveau du pôle apical des entérocytes, le fer ferreux (Fe³⁺) est transformé par une réductase en fer ferrique (Fe²⁺). Fe²⁺ est alors transporté par Nramp dans la cellule, puis est soit stocké après liaison à la ferritine, soit mis à disposition dans la circulation. Cette mise à disposition implique le transport par la ferroportine puis la liaison à la transferrine dans le sang circulant jusqu'à la moelle osseuse hématopoïétique. Il est alors utilisé pour la synthèse de l'hème. Lors de la sénescence

des hématies, leur membrane va subir des modifications biochimiques. Les macrophages vont reconnaître ces modifications membranaires et procéder à l'élimination des hématies sénescents par érythrophagocytose (8). En d'autres termes, les hématies sont phagocytées par le système réticuloendothélial qui reconnaît un « eat-me » signal des globules rouges. L'érythrophagocytose permet le recyclage du fer après catabolisme de l'hème. Le fer macrophagique, est, comme les entérocytes, stocké après combinaison à la transferrine, ou mis à disposition grâce à la ferroportine. La ferroportine peut être dégradée par l'hepcidine, un oligopeptide synthétisée par le foie notamment lors d'infection (9). L'hepcidine inhibe donc la mise à disposition du fer contenu dans les macrophages et absorbé par les entérocytes.

3.3. Rôle physiologique des hématies

Le principal rôle des hématies est le transport d'oxygène (O_2) aux tissus (TaO_2) en modifiant la concentration artérielle en O_2 (CaO_2). La CaO_2 est directement liée à l'hémoglobine (Hb) selon l'équation (10) : $CaO_2 = 1,39 \times Hb \times SaO_2 + 0,003 \times PaO_2$

Le TaO_2 est lui même dépendant de deux variables : le débit cardiaque (DC) et la CaO_2 ; $TaO_2 = CaO_2 \times DC$

Ainsi, le taux d'hémoglobine est un déterminant essentiel du transport en oxygène avec le débit cardiaque et la PaO_2 . Quand le taux d'hémoglobine diminue, le TaO_2 est adapté aux besoins, représentés par la consommation en oxygène, ou VO_2 . Cette relation est valable dans la mesure où le TaO_2 est supérieur au TaO_2 critique ou $TaO_{2,crit}$, en deçà duquel toute diminution de l'hémoglobine s'accompagne d'une diminution de VO_2 . En pratique, cela signifie que la nécessité d'une transfusion de globules rouges repose sur la détermination d'un $TaO_{2,crit}$ et donc d'un taux d'hémoglobine critique (3).

Chez le sujet sain sans comorbidité, le premier mécanisme de compensation de la baisse d'hémoglobine est l'augmentation du débit cardiaque. Ainsi, le seuil critique d'hémoglobine chez le sujet sain est probablement compris entre 5 et 7 g/dL (11). Cela signifie qu'existent également des seuils critiques pour les autres déterminants et en particulier pour le débit cardiaque. Par conséquent, on conçoit que les taux d'hémoglobine critique, et donc les seuils transfusionnels, vont différer selon les catégories de patients.

3.4. Mécanismes d'adaptation lors d'une anémie aiguë isovolémique

La diminution de l'hémoglobine s'accompagne de mécanismes permettant de maintenir la délivrance en oxygène. On observe dans ces conditions une optimisation du débit cardiaque et de l'extraction d'oxygène.

Plusieurs paramètres vont contribuer à l'augmentation du débit cardiaque. Habituellement, c'est l'augmentation du volume d'éjection et de la fréquence qui permettent d'augmenter le débit cardiaque (12). Dans le cas de l'anémie aiguë

isovolémique, la diminution de la viscosité sanguine liée à la diminution du nombre d'hématies est bénéfique. Elle permet de diminuer les résistances vasculaires périphériques et d'accroître le retour veineux (12). Ces éléments contribuent à l'amélioration des performances du cœur. Il existe parallèlement une amélioration des conditions d'extraction de l'oxygène. La circulation systémique s'adapte et on constate une vasodilatation coronaire et cérébrale réflexe, permettant une extraordinaire augmentation de débit sanguin de ces organes, perfusé à basse résistance. Le corollaire est une vasoconstriction des territoires hépato-splanchniques et rénaux. De plus, l'anémie induit des modifications rhéologiques avec une augmentation de la vitesse des hématies, ainsi qu'une répartition plus favorable et homogène des hématies dans le flux vasculaire (phénomène de Fahraeus) (13). La courbe de dissociation est également modifiée de part une néosynthèse de 2,3 diphosphoglycérate (2,3 DPG) qui favorise la dissociation de l'oxygène.

4. Situations cliniques et tolérance

Une difficulté en médecine d'urgence est d'établir le caractère aigu de l'anémie. Comme nous venons de le voir, le terme « aigu » est lui-même mal défini. L'urgentiste doit évaluer le retentissement de l'anémie et la nécessité d'une transfusion, dictée par la présentation clinique.

Les manifestations cliniques liées à l'anémie sont variées, aspécifiques et indépendantes du taux d'hémoglobine. Le rôle difficile du clinicien aux urgences va être de savoir reconnaître une anémie devant certains symptômes non spécifiques et d'en évaluer les signes éventuels de mauvaise tolérance, nécessitant une prise en charge immédiate (14-16).

Une anémie doit être recherchée dans plusieurs situations : soit devant des manifestations en rapport avec les conséquences d'un déficit en hémoglobine ; soit devant des manifestations en rapport avec une pathologie pouvant en être la cause.

Les signes cliniques relatifs à l'anémie sont principalement la traduction de la diminution d'oxygène transporté dans l'organisme du fait d'une quantité d'hémoglobine circulante insuffisante. Sa conséquence physiopathologique est donc une hypoxie tissulaire responsable d'une symptomatologie fonctionnelle anoxique.

4.1. Signes fonctionnels

Les manifestations fonctionnelles anoxiques sont des signes non pathognomoniques, variables d'un patient à l'autre, mais souvent révélateurs. Ces manifestations cliniques sont souvent des motifs de recours aux urgences. On peut relever : l'asthénie, inhabituelle, permanente ; la dyspnée le plus fréquemment à l'effort, mais pouvant devenir de repos ; des vertiges et des céphalées, moins

fréquents ; des palpitations, principalement à l'effort, mais pouvant être ressenties au repos.

L'anémie peut aussi décompenser ou aggraver une pathologie préexistante, le plus souvent cardiaque ou vasculaire, provoquant des signes d'insuffisance cardiaque, d'angor, des douleurs de membres en cas d'artériopathie oblitérante, des signes neuropsychiques s'il existe une sténose artérielle cérébrale. L'anémie est alors insuffisamment évoquée, les symptômes amenant le patient à consulter étant en rapport avec une pathologie connue, dont les facteurs de décompensation peuvent être multiples.

Enfin, chez la personne âgée, l'anémie peut se traduire par d'autres symptômes plus trompeurs tels que des chutes, des malaises ou une confusion.

4.2. Signes cliniques, éléments de sévérité et taux d'hémoglobine

Le signe clinique le plus spécifique de l'anémie est la pâleur, mais cependant il constitue rarement un motif de consultation aux urgences. Il doit être systématiquement recherché dans l'hypothèse d'une anémie.

La recherche de cette pâleur généralisée, cutanéomuqueuse, est particulièrement sensible au niveau des conjonctives et des ongles. Elle a d'autant plus de valeur qu'elle est récente.

Les autres signes cliniques d'anémie sont tout aussi peu spécifiques que ses symptômes fonctionnels. On recherche un souffle cardiaque systolique, une tachycardie.

Tout comme pour les signes fonctionnels, l'anémie peut se traduire cliniquement par des signes de décompensation d'une pathologie préexistante.

Le **tableau 1** permet d'approcher la sémiologie liée aux pertes sanguines (17). Les données de ce tableau résultent cependant de la diminution de l'hémoglobine et de la volémie. Le taux critique d'hémoglobine a été évalué par des expériences chez le sujet sain (18, 19) et par l'expérience chez les patients témoins de Jehova (20). Ce taux critique semble de 4 g/dL, mais il doit être interprété en fonction de la situation clinique et intégrer une pathologie aiguë ou un état morbide influant sur les mécanismes d'oxygénation tissulaire.

Devant toute suspicion d'anémie, il faut rechercher des signes de gravité, en rapport avec une mauvaise tolérance de l'hypoxie tissulaire. La présence de ces signes guide l'indication thérapeutique et notamment transfusionnelle. Ces signes ne sont pas uniquement liés au taux d'hémoglobine, mais le plus souvent à la rapidité d'installation de l'anémie, à l'âge du patient et à l'existence de comorbidités notamment cardiovasculaires. Il faut également prendre en compte l'hypovolémie s'il s'agit d'anémie aiguë hémorragique (14, 15).

Les signes de gravité en rapport avec la diminution du taux d'hémoglobine peuvent être : une dyspnée au moindre effort ou de repos, une polypnée ; une tachycardie mal tolérée, possiblement responsable d'une décompensation car-

Tableau 1 – Relation entre le degré de spoliation sanguine et la symptomatologie chez l’adulte jeune bien portant (17)

Pertes sanguines (ml)	750	750-1 500	1 500-2 000	> 2 000
PA systolique	Normale	Normale	Basse	Très basse
PA diastolique	Normale	Augmentée	Basse	Très basse ; Imprenable
Fréquence cardiaque (/min)	> 90	100-120	> 120	> 120
Recoloration capillaire	Normale	> 2 secondes	> 2 secondes	Absente
Fréquence respiratoire (/min)	Normale	Normale	> 20	> 20
Diurèse (ml/h)	> 30	20-30	10-20	< 10
Extrémités	Normales	Pâles	Pâles	Pâles et froides
Coloration cutanée	Normale	Pâle	Pâle	Grise
Conscience	Normale	Anxiété Agressivité	Anxiété Agressivité ; Altérée	Agressivité Altérée

* PA : pression artérielle

diaque ; des signes d’ischémie aiguë (coronaire, cérébrale, ischémie de membre) voire de souffrance viscérale (ischémie mésentérique).

Toute décompensation grave d’une pathologie préexistante précipitée par l’anémie constitue des signes de gravité à rechercher.

D’autres signes cliniques peuvent relever de l’anémie ou de l’hypovolémie, selon le contexte : une hypotension orthostatique, une syncope ; une polypnée ; un choc : hypotension artérielle, temps de recoloration capillaire augmenté, marbrures, anurie ; des signes neurologiques centraux : agitation, somnolence, coma.

5. Mécanismes et étiologies de l’anémie non hémorragique

5.1. Généralités

On distingue classiquement l’anémie en fonction de son mécanisme. Il faut toujours interpréter l’anémie dans le contexte clinique et analyser les autres lignées hématologiques. Le **tableau 2** synthétise les différentes formes d’anémie non

Tableau 2 – Classification synthétique des étiologies des anémies non hémorragique

Causes centrales	Hémolyse	Hémodilution
<p>Défaut de production</p> <ul style="list-style-type: none"> – insuffisance rénale – déficit vitaminique – prolifération clonale – fibrose médullaire – envahissement médullaire – myélotoxicité <p>Activation macrophagique</p> <p>Avortement intramédullaire</p> <ul style="list-style-type: none"> – myélodysplasie – sepsis – états inflammatoires 	<p>Auto-immune</p> <ul style="list-style-type: none"> – anticorps chauds – anticorps froids <p>Mécanique</p> <ul style="list-style-type: none"> – microangiopathie thrombotique – endovasculaire – marche forcée <p>Corpusculaire</p> <ul style="list-style-type: none"> – hémoglobinopathie – anomalie membranaire – défaut enzymatique <p>États infectieux</p> <p>Réactions transfusionnelles</p>	<p>Grossesse</p> <p>Cirrhose</p> <p>Insuffisance cardiaque</p> <p>Hyperprotidémie</p> <p>Expansion volémique</p>

hémorragiques et leurs principales étiologies. La production de réticulocytes témoigne du caractère aigu, et la plupart des anémies aiguës sont régénératives. L'interprétation du taux de réticulocytes est souvent difficile. Il existe des règles d'interprétation. Tout d'abord, on estime que la durée de vie des réticulocytes est deux fois plus longue lorsqu'existe une anémie. D'un autre côté, le taux de réticulocytes doit tenir compte de l'anémie. Ainsi, il est possible de calculer un index de réticulocytose = $(\% \text{ réticulocytes}) \times (\text{Ht patient}) / (2 \times \text{Ht normal})$. L'augmentation de l'index de réticulocytose ou du nombre absolu de réticulocytes est en faveur d'une anémie aiguë régénérative. Néanmoins, elle peut être absente dans les 12 premières heures, délai nécessaire pour la néosynthèse médullaire d'hématies. L'application de ces règles et leur pertinence ne sont pas évaluées en médecine d'urgence.

La distinction des différents mécanismes est en théorie simple, et repose essentiellement par la biologie standard et parfois le myélogramme. Une hémolyse va s'accompagner d'un ictère et d'urines foncées, liées à l'élimination urinaire des pigments, d'une augmentation de la bilirubine libre et des lactate-déshydrogénases (LDH) associées à une diminution de l'haptoglobine. Le frottis sanguin peut être utile pour le diagnostic d'anomalies corpusculaires membranaires et d'hémoglobinopathie ; la recherche de schizocytes sur le frottis peut orienter vers une hémolyse d'allure mécanique. Dans des contextes évocateurs (paludisme, babésiose), la cytologie permet de détecter des corps intra-érythrocytaires correspondant à des microorganismes responsables d'hémolyse.

5.2. Causes centrales

Sur le plan sémiologique, il s'agit d'anémie dont l'installation est typiquement plus progressive puisque les globules rouges circulants sont épargnés. Le diagnostic est le plus souvent guidé par le contexte, et il faut rechercher des élé-

ments d'orientation tels que la prise d'un traitement myélotoxique, l'anomalie d'autres lignées, une insuffisance rénale. En cas de doute diagnostique ou de suspicion de cause purement centrale, la réalisation du myélogramme garde une indication large.

5.2.1. Déficit de production

On peut opposer deux causes de défaut de production : les causes fonctionnelles métaboliques et les envahissements médullaires. Les causes métaboliques et endocriniennes correspondent aux classiques déficits vitaminiques (B9, B12 et B6), carence martiale, et diminution de production d'Epo (insuffisance rénale). On peut en rapprocher les causes iatrogènes qui détruisent temporairement le pool de progéniteurs médullaires.

Les causes d'envahissements médullaires peuvent être les suivantes : la fibrose médullaire (idiopathique ou secondaire, par exemple postradique), plus rarement le dépôt de substance amorphe. Une prolifération clonale d'origine médullaire ou liée à une tumeur solide est le plus souvent retrouvée. Dans cette catégorie, le mécanisme est rarement unique et l'anémie peut être liée à des phénomènes apoptotiques par paracrinie par exemple.

5.2.2. Syndrome d'activation macrophagique (SAM)

Le SAM est une définition cytologique au cours de laquelle on observe une phagocytose des éléments figurés du sang (érythrocytes, leucocytes et plaquettes) et de leurs précurseurs par les macrophages (22-24). Il accompagne le plus souvent une autre affection, qu'il peut révéler. Il est rare que l'anémie soit isolée, correspondant à un tableau spécifiquement d'érythrophagocytose, et le tableau est plus volontiers celui d'une pancytopenie, au minimum d'une bicytopenie. Le tableau clinique comporte par ailleurs une fièvre et une organomégalie intéressant en premier lieu les tissus lymphoïdes. Biologiquement, les critères diagnostiques incluent une augmentation des LDH, de la ferritine. On retrouve régulièrement une fibrinopénie et une hypertriglycéridémie. L'évolution peut se faire vers une altération de l'état général et la survenue de défaillance d'organes irréversibles, conduisant au décès du patient. Les étiologies conduisant au SAM sont multiples et doivent être recherchées car le traitement du SAM est le traitement de son étiologie, qui est le plus souvent virale ou liée à une prolifération lymphocytaire monoclonale (tableau 3).

5.2.3. Avortement intramédullaire

L'inflammation est, avec la carence martiale, l'étiologie de l'anémie la plus fréquente en médecine d'urgence. D'anciennes publications font état de l'implication de cytokines pro-inflammatoires et en particulier de l'interleukine-1 sur l'apolactoferrine (25). Des données plus récentes ont permis d'établir que l'anémie des pathologies inflammatoires pouvait être le fait d'une augmentation de l'apoptose des cellules érythroïdes en cours de maturation. Le modèle pathologique classique d'apoptose intramédullaire est la myélodysplasie dans laquelle

Tableau 3 – Étiologies du syndrome d'activation macrophagique

Infection	Syndromes dysimmunitaires	Xénobiotiques	Cancer	Maladies inflammatoires
<p>Virus : herpesviridae, parvovirus B19, myxovirus, para-influenzae, HIV, hépatites, entérovirus, morbilivirus</p> <p>Bactérie : brucella, mycobactérie, salmonelle, mycoplasma, erlichia, rickettsia, borrelia, toute infection bactérienne en particulier lors du sepsis sévère et du choc septique</p> <p>Parasites : anguillule babesia, leshmania, plasmodium, toxoplasme</p> <p>Champignon : candida, histoplasma, aspergillus, cryptococcus</p>	<p>Syndrome de Duncan-Purtillo</p> <p>Syndrome de Chediak-Higashi</p> <p>Asplénie</p> <p>Médicaments cytotoxiques</p>	<p>Phénytoïne</p> <p>Carbamazépine</p> <p>Minocycline</p> <p>Phénobarbital</p>	<p>Lymphome T</p> <p>Lymphome B</p> <p>Lymphadénopathie angioimmunoblastique</p> <p>Maladie de Hodgkin</p> <p>Leucémie à tricholeucocyte</p> <p>Myélodysplasie</p> <p>Tumeurs solides</p>	<p>Lupus érythémateux disséminé</p> <p>Maladie de Still</p> <p>Polyarthrite rhumatoïde</p> <p>Sclérodermie</p> <p>Sarcoïdose</p> <p>Syndrome de Kikuchi</p> <p>Maladie de Crohn</p> <p>Panniculite histiocytaire</p> <p>Histiocytose</p>

existe une augmentation de l'apoptose par le fait d'une expression sur la même cellule du récepteur à domaine de mort Fas et de son ligand FasL (26). Dans la polyarthrite rhumatoïde, la réalisation d'un myélogramme chez les sujets anémiques permet d'observer des progéniteurs érythroïdes présents mais apoptotiques et n'aboutissant pas à la production d'érythrocytes matures (27). Cet avortement intramédullaire est le fait de la surproduction lors de cette maladie de tumor necrosis factor (TNF)- α dont on sait qu'il peut augmenter l'expression membranaire de Fas sur les cellules érythroïdes. Ainsi le traitement par anti-TNF d'une polyarthrite rhumatoïde permet d'améliorer la production de globules rouges. En pathologie aiguë, l'infection sévère est l'exemple le plus intéressant. Il a été montré que l'anémie retrouvée lors du choc septique pouvait être expliquée en partie par une augmentation de l'apoptose liée à la surexpression du récepteur Fas (28). Ce mécanisme n'est certainement pas unique et doit intégrer la dimension métabolique du problème impliquant notamment le cycle du fer. En effet, lors d'un syndrome inflammatoire et notamment lors de l'infection, la production d'hepcidine invalide la mise à disposition du fer par dégradation de la ferroportine (29).

5.3. Anémies aiguës hémolytiques

Une hémolyse va s'accompagner d'un ictère et d'urines foncées, liées à l'élimination urinaire des pigments, d'une augmentation de la bilirubine libre et des lactate déshydrogénases (LDH) associées à une diminution de l'haptoglobine. Le frottis sanguin peut être utile pour le diagnostic d'anomalies corpusculaires membranaires et d'hémoglobinopathie ; la recherche de schizocytes sur le frottis peut orienter vers une hémolyse d'allure mécanique. Dans des contextes évocateurs (paludisme, babésiose), la cytologie permet de détecter des corps intra-érythrocytaires correspondant à des microorganismes responsables d'hémolyse.

5.3.1. Auto-immunes

La présence d'une hémolyse auto-immune doit faire évoquer la présence d'une pathologie sous-jacente (30).

Les anémies hémolytiques auto-immunes à agglutinines chaudes sont le plus souvent associées à la présence d'anticorps type IgG reconnaissant des motifs membranaires de l'hématie. Les étiologies les plus fréquentes sont les proliférations lymphoïdes monoclonales (lymphome et leucémie lymphoïde chronique), le lupus et les autres maladies dites auto-immunes, certains xénobiotiques (pénicillines, isoniazide, sulfonamides).

Les anémies hémolytiques auto-immunes à agglutinines froides sont le plus souvent associées à la présence d'anticorps type IgM. Outre les proliférations lymphoïdes monoclonales les étiologies peuvent être infectieuses (mycoplasme, mononucléose, autres viroses, hépatopathies) ou idiopathiques.

5.3.2. Mécaniques

Les hémolyses dites mécaniques correspondent à une destruction des globules rouges dans le sang périphérique suite à un processus endovasculaire, qu'il s'agisse d'une dysfonction de valve cardiaque ou d'un traumatisme répété tel qu'une marche forcée. La présence de schizocytes témoigne du caractère « mécanique » de l'hémolyse.

On rapproche de cette entité les microangiopathies thrombotiques (30, 31). Il s'agit d'une affection multisystémique qui combine à différents degrés une atteinte hématologie, rénale et neurologique. Elle est caractérisée par une pentade aspécifique mais évocatrice : fièvre, thrombopénie périphérique, anémie hémolytique mécanique, atteinte neurologique et insuffisance rénale aiguë. On distingue classiquement le syndrome hémolytique urémique du purpura thrombotique thrombocytopenique, le premier ayant un tropisme préférentiellement rénal et le second neurologique. Cette dichotomie artificielle recouvre des pathologies dont le spectre clinique constitue un chevauchement. Les causes sont multiples (tableau 4) mais le facteur commun est la lésion de l'endothélium vasculaire. Par ailleurs, la compréhension de cette maladie a récemment évolué par la découverte de facteur von Willebrandt de haut poids moléculaire responsable d'une augmentation de l'adhésion des plaquettes à l'endothélium.

5.3.3. Corpusculaire

On peut distinguer deux type d'anémies corpusculaires : acquise ou congénitale.

Les anémies hémolytiques corpusculaires congénitales correspondent aux hémoglobinoopathies classiques au premier rang desquelles la drépanocytose (33) et, dans une moindre mesure, les thalassémies, et la sphérocytose héréditaire. On compte également les anomalies enzymatiques : déficit en glucose-6-phosphate deshydrogénase (G6PD) (34) et pyruvate kinase.

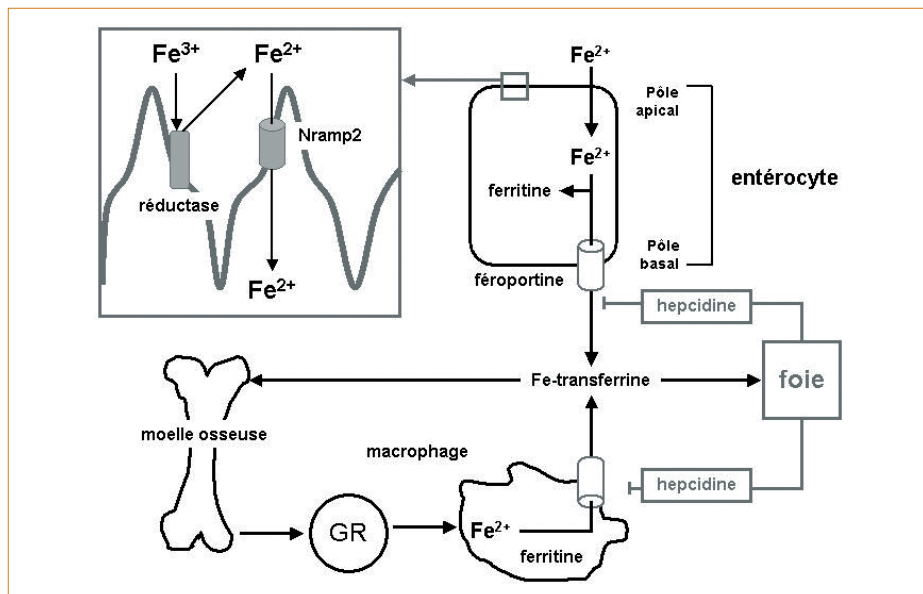
Tableau 4 – Causes et hypothèses physiopathologiques des microangiopathies thrombotiques

Cadres nosologiques	Étiologies	Hypothèses physiopathologiques
Infections	<i>Escherichia coli</i> O157 : H7 <i>Shigella dysenteriae</i> serotype 1 <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Vérotoxine inhibe la synthèse protéique et induit l'apoptose des cellules endothéliales du rein Shigatoxine inhibe l'élongation, stimule la sécrétion de cytokines inflammatoires et de multimères de vWF Inconnu
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Neuraminidase détruit l'acide sialique recouvrant l'antigène endothélial de Thomsen-Friedenreich
	Virus HIV	Inconnu
Maladies de système	Lupus, sclérodermie, syndrome des antiphospholipides	Atteinte directe de l'endothélium, anticorps anti-ADAMTS-13
Cancer évolué	-	Activation/lésion de l'endothélium, chimiothérapie
Allogreffe de moelle osseuse		Multifactoriel, pas d'altération de l'activité ADAMTS-13
Pathologies du péri-partum		Lésion endothéliale
Familial	Autosomique dominant ou autosomique récessif	Déficit quantitatif ou fonctionnel en ADAMTS-13 ou en facteur H du complément
Toxiques	Antiagrégants plaquettaires (ticlopidine, clopidogrel) Chimiothérapie (mitomycine, gemcitabine, cisplatine) Anticalcineurine (ciclosporine, tacrolimus) Quinine	Anticorps anti-ADAMTS-13 Stress oxydatif, immuns complexes, inhibition du facteur H du complément Inconnu, pas d'altération de l'activité ADAMTS-13 Anticorps anti-glycoprotéine IIIa de l'endothélium
Idiopathique	-	-

* vWF: facteur von Willebrandt; ADAMTS: A Disintegrin And Metalloproteinase with Thrombospondin I motifs.

Les formes acquises sont représentées par la maladie de Marchiafava-Michelli ou hémoglobinurie paroxystique nocturne, que certains rapprochent des myélodysplasies.

Figure 2 – Schéma du métabolisme du fer. Fe : fer ; GR : globule rouge



5.3.4. États infectieux

Quelques rares infections sont associées classiquement à une hémolyse. Le cas le plus fréquent est le paludisme à *Plasmodium falciparum*, mais également lié aux autres espèces plasmodiale (35). L'implication d'autres microorganismes est beaucoup plus rare (babésiose, toxoplasmose, *Clostridium*).

5.3.5. Réactions transfusionnelles

Une incompatibilité transfusionnelle peut se solder par la destruction des hématies transfusées responsable d'une hémolyse massive et de retentissements métaboliques. Seul le respect des règles transfusionnelles permet d'éviter ces accidents (36).

6. Transfusion de concentrés érythrocytaires en médecine d'urgence

L'objectif de la transfusion est la disparition des signes de mauvaise tolérance de l'anémie. Il faut pour cela avoir un objectif de transfusion à partir duquel on présume l'amélioration clinique du patient (3).

6.1. Les produits de transfusion, les grandes règles

Il faut distinguer deux grandes catégories de transfusion de globules rouges : les transfusions homologues, les plus fréquentes, qui utilisent des produits dérivés

du sang de donneurs ; les transfusions autologues, utilisées pour la chirurgie programmée, qui sont la transfusion de produits issus d'un recueil préalable du patient à transfuser.

La transfusion doit avoir comme préalable la détermination du groupe sanguin ABO Rh. Actuellement, on détermine également les groupes d'antigènes mineurs. Il convient de rappeler que les règles de sécurité de groupage et de la transfusion permettent de limiter les risques d'accidents transfusionnels. Le groupage sanguin répond à des règles de sécurité : la détermination du groupe se fait par 2 prélèvements différents, par 2 infirmières différentes, à 2 moments différents. La compatibilité des produits répond aux règles de respect des antigènes ABO Rh, la recherche d'agglutinines irrégulières, et, au lit du malade, la vérification de l'identité du patient, la vérification du groupe sanguin, le test de Beth-Vincent, la traçabilité des produits. La réalisation systématique des sérologies virales est actuellement abandonnée.

La compatibilité peut être améliorée par l'utilisation de concentrés érythrocytaires phénotypés. Leur utilisation est recommandée dans les situations suivantes : positivité des agglutinines irrégulières, anémie constitutionnelle ou chronique, femme jusqu'à la fin de la période procréatrice, nouveaux-nés si Ac anti-érythrocytaire (d'origine maternelle), transfusions itératives de GR. De plus en plus, tout patient ayant une espérance de vie raisonnable bénéficie actuellement de transfusion avec des culots phénotypés.

Depuis le 1^{er} avril 1998, les culots de globules rouges distribués en France sont déleucocytés par filtration. La déleucocytation diminue de 1 000 fois le nombre de globules blancs (soit moins de 10^6 leucocytes/culot globulaire). Elle prévient l'allo-immunisation HLA, les intolérances transfusionnelles immédiates (réaction frissons-hyperthermie), la transmission de virus intraleucocytaires.

6.2. Nombre de concentrés érythrocytaires à transfuser, vitesse de la transfusion

Dans l'immense majorité des situations, l'écoulement de la transfusion sous l'effet de la force de gravité est suffisante. Lors d'un choc hémorragique, il est démontré que la transfusion accélérée, par l'utilisation de pompe (« blood pump »), améliore le pronostic vital (37). Cette procédure n'est pas applicable aux anémies aiguës non hémorragiques.

Le nombre de culots à transfuser dépend de la quantité d'Hb présente dans chaque CGR, du volume sanguin total du patient, de son [Hb] initiale et de l'[Hb] finale désirée.

Une règle de calcul permet d'évaluer le nombre de culots globulaires à transfuser :

$$\text{NCGR} = (\text{VST} / 100) (\text{Hbd} - \text{Hbi}) / \text{QHbCG}$$

NCGR = nombre de CGR à transfuser

VST = volume sanguin total en mL

Tableau 5 – Recommandations transfusionnelles (d’après la Conférence de Consensus SRLF-SFAR de 2003 (???)

Valeur seuil d’hémoglobine (g/dL)	Situations cliniques en l’absence de signes de mauvaise tolérance*
10	Syndrome coronarien aigu
8-9	Cardiopathie ischémique Insuffisance cardiaque stable Période postopératoire de chirurgie cardiaque ou vasculaire Prise en charge initiale du sepsis sévère
7	Autres situations

* Des taux d’Hb inférieurs à 7 g/dL sont probablement acceptables dans certaines situations comme l’anémie posthémorragique après contrôle du saignement. En l’absence de données spécifiques chez l’enfant, cette stratégie peut être utilisée.

La nécessité de poursuivre la transfusion doit être évaluée après chaque CGR. En dehors du syndrome coronarien aigu, l’objectif est de maintenir le taux d’hémoglobine entre 7 et 9 g/dL. Une telle stratégie n’affecte pas la mortalité, la morbidité et la durée de séjour en réanimation.

Hbd = concentration en Hb désirée en g.dL^{-1}

Hbi = concentration en Hb initiale en g.dL^{-1}

QHbCG = quantité d’Hb du concentré globulaire

Le volume sanguin total peut être calculé soit à l’aide d’abaques prenant en compte le poids et la taille, soit par la règle de Gilcher (femme : 70 mL/kg ; homme 75 mL/kg).

6.3. Seuil transfusionnel

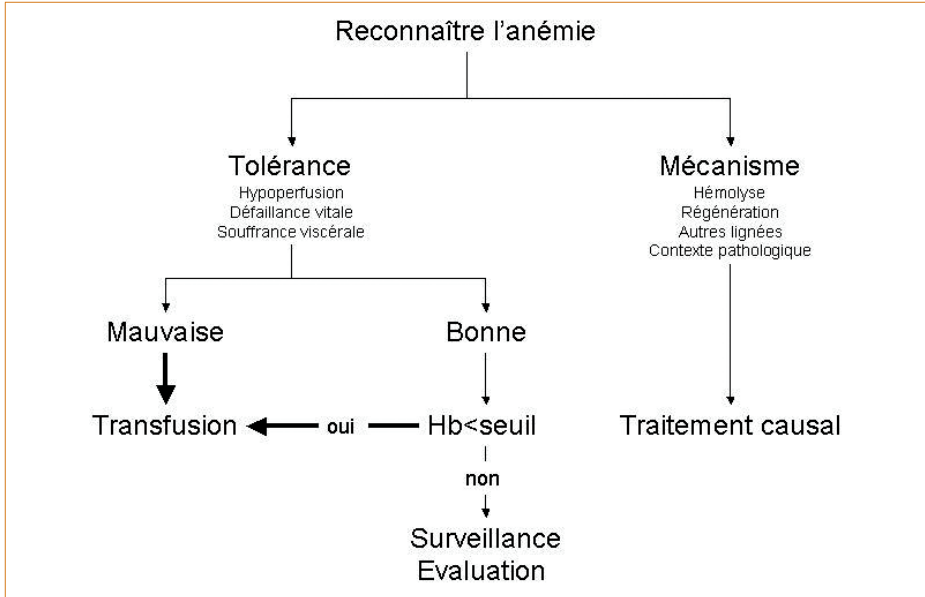
Nous avons exposé dans le chapitre 3 quels étaient les déterminants de l’oxygénation tissulaire. Il est apparu alors que, selon les capacités physiologiques d’adaptation, chaque individu possède des besoins différents en termes d’hémoglobine. Par exemple, un patient insuffisant respiratoire, dont l’extraction pulmonaire d’ O_2 sera altérée, aura besoin d’un taux d’hémoglobine plus élevé. Ainsi, en fonction de l’état morbide, il a été proposé différents seuils transfusionnel à l’occasion d’une conférence de consensus (**tableau 5, (3)**).

Ces recommandations ont une valeur indicative pour des patients qui sont par ailleurs asymptomatiques et stables, c’est-à-dire qui ne présentent pas de signe de mauvaise tolérance de l’anémie. Par exemple, ces données ne sont pas applicables en cas de choc hémorragique.

7. Conclusion

La conduite devant une anémie aiguë non hémorragique doit être pragmatique. Le premier rôle du médecin urgentiste est de savoir poser l’indication de

Figure 3 – Modèle de raisonnement devant une anémie en urgence. Hb : hémoglobine



transfusion en recherchant les signes de mauvaise tolérance et, à défaut, de déterminer si le patient est justiciable de transfusion d'après évaluation de l'état physiologique et du taux d'hémoglobine. La recherche du mécanisme doit avoir pour but essentiel de contrôler la cause de l'anémie, dans l'hypothèse où elle serait accessible à un traitement spécifique (figure 3).

Références bibliographiques

1. WHO/UNICEF/UNU. Iron Deficiency: Indicators for Assessment and Strategies for Prevention. Geneva: World Health Organization, 1998.
2. Toy P, Feiner J, Viele MK, Watson J, Yeap H, Weiskopf RB. Fatigue during acute isovolemic anemia in healthy, resting humans. *Transfusion* 2000 ; 40 : 457-60.
3. Transfusion globules rouges homologues. Recommandations AFSSAPS Août 2002. agmed.sante.gouv.fr/pdf/5/rbp/glreco.pdf
4. Koury MJ, Bondurant MC. Maintenance by erythropoietin of viability and maturation of murine erythroid precursor cells. *J Cell Physiol* 1988 Oct ; 137 (1) : 65-74.
5. Ebert BL, Bunn HF. Regulation of the erythropoietin gene. *Blood* 1999 Sep 15 ; 94 (6) : 1864-77.
6. Zermati Y, Garrido C, Amsellem S, Fishelson S, Bouscary D, Valensi F et al. Caspase activation is required for terminal erythroid differentiation. *J Exp Med* 2001 Jan 15 ; 193 (2) : 247-54.
7. Zamai L, Secchiero P, Pierpaoli S, Bassini A, Papa S, Alnemri ES et al. TNF-related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) as a negative regulator of normal human erythropoiesis. *Blood* 2000 Jun 15 ; 95 (12) : 3716-24.

8. Ponka P. Tissue-specific regulation of iron metabolism and heme synthesis: distinct control mechanisms in erythroid cells. *Blood* Jan 1997 ; 89 : 1-25.
9. Viatte L, Nicolas G, Lou DQ, Bennoun M, Lesbordes-Brion JC, Canonne-Hergaux F et al. Chronic hepcidin induction causes hyposideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatotic mice. *Blood* 2006 Apr 1 ; 107 (7) : 2952-8.
10. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E, Schmartz D, Vincent JL. Effects of anesthetic agents on systemic critical O₂ delivery. *J Appl Physiol* 1991 Jul ; 71 (1) : 83-93.
11. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993 ; 270 : 1724-30.
12. Chapler CK, Cain SM. The physiologic reserve in oxygen carrying capacity. Studies in experimental hemodilution. *Can J Physiol Pharmacol* 1986 ; 64 : 7-12.
13. Van der Linden P. Acute normovolemic anemia: physiological and practical concerns. *Journ Chir* 2007 ; 3 : 230-7.
14. Hasley PB, Lave JR, Kapoor WN. The necessary and the unnecessary transfusion: a critical review of reported appropriateness rates and criteria for red cell transfusions. *Transfusion* 1994 ; 34 : 110-5.
15. Baskett PJF. Management of hypovolaemic shock. *Br Med J* 1990 ; 300 : 1453-7.
16. Bayshtok V, Hanf C. Hemorrhagic shock. *Anesth Clin North Am* 1988 ; 6 : 119-34.
17. Lundsgaard-Hansen P. Treatment of acute blood loss. *Vox Sang* 1992 ; 63 : 241-6
18. Lieberman JA, Weiskopf RB, Kelley SD, Feiner J, Noorani M, Leung J et al. Critical oxygen delivery in conscious humans is less than 7.3 mL O₂.kg⁻¹.min⁻¹. *Anesthesiology* 2000 ; 92 : 407-13.
19. Weiskopf RB, Maurene KV, Feiner J, Kelley S, Lieberman J, Noorani M et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *JAMA* 1998 ; 279 : 217-21.
20. Viele MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's witnesses. *Transfusion* 1994 ; 34 : 396-401.
21. Fackler JC, Yaster M, Davis RJ, Tait VF, Dean JM, Goldberg AL et al. Multiple trauma and spinal cord injury in the pediatric patient. In: Rogers MC, Helfaer MA, editors. *Handbook of pediatric intensive care*. 2nd ed. Baltimore : Williams & Wilkins ; 1995 : 717-44.
22. Créput C, Galicier L, Buyse S, Azoulay E. Understanding organ dysfunction in hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Intensive Care Med* 2008 ; 34 : 1177-87.
23. Karras A, Hermine O. [Hemophagocytic syndrome] *Rev Med Interne* 2002 ; 23 : 768-78.
24. Claessens YE, Pene F, Tulliez M, Cariou A, Chiche JD. Life-threatening hemophagocytic syndrome related to mycobacterium tuberculosis. *Eur J Emerg Med* 2006 ; 13 : 172-4.
25. Faquin WC, Schneider TJ, Goldberg MA. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia-induced erythropoietin production. *Blood* 1992 ; 79 : 1987-94.
26. Claessens YE, Park S, Dubart-Kupperschmitt A, Mariot V, Garrido C, Chrétien S et al. Rescue of early-stage myelodysplastic syndrome-deriving erythroid precursors by the ectopic expression of a dominant-negative form of FADD. *Blood* 2005 ; 105 : 4035-42.

27. Dufour C, Corcione A, Svahn J, Haupt R, Poggi V, Béka'ssy AN et al. TNF-alpha and IFN-gamma are overexpressed in the bone marrow of Fanconi anemia patients and TNF-alpha suppresses erythropoiesis in vitro. *Blood* 2003 ; 102 : 2053-9.
28. Claessens YE, Fontenay M, Pene F, Chiche JD, Guesnu M, Hababou C et al. Erythropoiesis abnormalities contribute to early-onset anemia in patients with septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2006 ; 174 : 51-7.
29. Nicolas G, Bennoun M, Porteu A, Mativet S, Beaumont C, Grandchamp B et al. Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 4596-601.
30. Jønsson V, Svendsen B, Vorstrup S, Krarup C, Schmalbruch H, Thomsen K et al. Multiple autoimmune manifestations in monoclonal gammopathy of undetermined significance and chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia* 1996 ; 10 : 327-32.
31. Moake JL. Thrombotic microangiopathies. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 589-600.
32. Pene F, Mira J.P, Claessens Y.E. Thrombotic thrombocytopenic purpura and haemolytic uremic syndrome in critically ill patients. *Nether j Crit Care* 2004 ; 8 : 220-5.
33. de Montalembert M. Management of sickle cell disease. *BMJ* 2008 ; 337 : a1397.
34. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008 ; 371 : 64-74.
35. Lamikanra AA, Brown D, Potocnik A, Casals-Pascual C, Langhorne J, Roberts DJ. Malarial anemia: of mice and men. *Blood* 2007 ; 110 : 18-28.
36. Yazer MH, Triulzi DJ. Immune hemolysis following ABO-mismatched stem cell or solid organ transplantation. *Curr Opin Hematol* 2007 ; 14 : 664-70.
37. Buchman TG, Menker JB, Lipsett PA. Strategies for trauma resuscitation. *Surg Gynecol Obstet* 1991 ; 172 : 8-12.