

**Avis d'expert No 22****Commission Assurance Qualité**  
**Président Prof. Dr Daniel Surbek****Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le post-partum (Mise à jour remplaçant la version du 19.10.07)**

C. Breymann, C. Honegger, W. Holzgreve, D. Surbek

**Introduction**

L'anémie fait partie des troubles les plus courants en obstétrique. En fonction de sa sévérité, l'anémie constitue un **facteur de risque** significatif augmentant la morbidité maternelle et fœtale. L'anémie ferriprive maternelle entraîne chez le fœtus: un taux élevé de naissances prématurées, un retard de croissance intra-utérin, une influence défavorable sur le développement du placenta et une diminution des réserves en fer néonatales. Pour la mère, les risques sont les suivants: réserves sanguines diminuées au moment de la naissance et donc risque accru de transfusion de sang hétérologue en cas de pertes de sang importantes, sollicitation cardiovasculaire augmentée, symptômes d'anémie (notamment fatigue, performances physiques et mentales diminuées, céphalées, vertiges orthostatiques et épuisement), durée d'hospitalisation prolongée, production de lait réduite dans les suites de couches, réserves en fer maternelles diminuées pendant le post-partum et la période qui suit. Il s'avère donc qu'un traitement efficace de l'anémie, une fois diagnostiquée, influence positivement l'évolution de la mère et du fœtus. Il faut veiller particulièrement à limiter et si possible éviter la transfusion de sang hétérologue par un traitement adéquat de l'anémie avant la naissance. Il ne sera question ici que du **traitement** et non de la prophylaxie de l'**anémie ferriprive**.

**Anémie durant la grossesse****Diagnostic:**

L'anémie de grossesse est définie ainsi : taux d'Hb de <110 g/L pendant le premier et le dernier trimestre, et de <105 g/L pendant le deuxième trimestre (CDC 1998). Un taux d'Hb <105 g/L indique une anémie à chaque période de la grossesse; il convient d'en établir un diagnostic clair et de la traiter, à cause des risques précités. Le diagnostic se fait par une **numération érythrocytaire** et la détermination la **ferritine sérique**. Pour diagnostiquer une **anémie ferriprive**, la détermination du taux de ferritine dans le sérum est en général suffisante: si elle est inférieure à <15 µg/L, on est en présence d'une anémie ferriprive. En cas de ferritine sérique normale et/ou élevée, d'autres causes doivent être recherchées comme, par exemple, la β-thalassémie, la drépanocytose, l'anémie infectieuse, l'anémie hémorragique. Il est judicieux, sur le plan stratégique, de **déterminer non seulement le taux d'hémoglobine, mais également la ferritine sérique en début de grossesse**. Si la ferritine est inférieure à <30 µg/L, il est probable à 90 % que les réserves en fer soient épuisées, et ce même si l'anémie n'est pas encore avérée. Dans un tel cas, une substitution de fer est indiquée durant la grossesse. *Cave: En cas de réactions inflammatoires, la ferritine sérique peut être "faussement normale" ou "faussement élevée" car elle réagit comme une protéine de la phase aiguë, c'est à dire qu'elle augmente. Il est alors recommandé de déterminer aussi la valeur de la CRP.* Il convient d'effectuer simultanément une **électrophorèse de l'hémoglobine** pour exclure une β-thalassémie ou une autre hémoglobinopathie comme cause de l'anémie, s'il existe: a) une anamnèse familiale positive chez la femme enceinte ou chez le partenaire, b) une anémie sans déplétion en fer (ferritine normale), c) un MCV (volume corpusculaire moyen) <70 fL et un MCH < 27 pg (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) (*cave: l'électrophorèse de l'Hb peut être normale en cas d'α-thalassémie!*) et d) en fonction de l'origine ethnique (*cave: hémogramme normal en cas de drépanocytose*). Si une hémoglobinopathie est prouvée (chez les sujets hétérozygotes la plupart du temps), il faut la rechercher chez le partenaire et proposer un diagnostic prénatal en cas de risque significatif pour le fœtus.

**Traitement:**

Le traitement est orienté en fonction de la cause de l'anémie, laquelle résulte, dans la plupart des cas, d'une carence en fer. L'anémie ferriprive légère (Hb 90-105 g/L) doit d'abord être traitée par du **fer per os** (sels de fer II ou complexe fer III-polymaltose) à raison de 160 à 200 mg/jour, à fractionner et si possible à prendre à jeun (sel de fer II). Il en va de même en cas de réserves de fer épuisées en début de grossesse (ferritine <30 µg/L) sans anémie, en raison des besoins accrus en fer durant la suite de la grossesse. Dans certaines situations, il peut être avantageux de passer à un traitement de **fer par voie intraveineuse**, notamment en cas d'absence de réponse au fer oral (si l'Hb augmente de moins de 10 g/L en l'espace de 14 jours), lors de compliance insuffisante, en cas d'intolérance au traitement oral (effets secondaires gastro-intestinaux), d'anémie sévère, avancée ou progressive (Hb <90 g/L), de souhait d'un traitement rapide de l'anémie (notamment en cas d'âge gestationnel avancé ou si la patiente est témoin de Jéhovah). Différentes études ont montré que, pour une même indication, le traitement à base de fer intraveineux

est plus efficace que le traitement par voie orale. En outre, il ne comporte pas les effets gastro-intestinaux indésirables des traitements oraux.

**Complexe de saccharate de fer III (Venofer®).** Le traitement de fer par voie parentérale le plus sûr et le mieux toléré dans le monde entier est le complexe de saccharate de fer III. Son utilisation pendant la grossesse, à partir du deuxième trimestre, est considérée comme sûre, le taux d'effets secondaires étant inférieur à 0,5 %. La perfusion de Venofer® doit être effectuée uniquement dans des lieux où une réanimation cardio-pulmonaire est possible. La **posologie** du complexe de saccharate de fer III est au maximum de 200 mg par prescription (ampoule de préférence diluée dans 100 ml de solution de NaCl à 0,9 %, sous la forme d'une perfusion brève de 30 min environ) (*cave: risque de réaction hypotensive en cas de perfusion rapide*). En fonction du taux d'Hb de départ, les administrations intraveineuses doivent être renouvelées 1 à 3 fois par semaine jusqu'à l'obtention d'un taux cible d'Hb >105 g/L. Il est possible de passer ensuite à une substitution de fer par voie orale, sans risque de surcharge martiale.

La **carboxymaltose ferrique (Ferinject®)** est un nouveau complexe qui ne contient pas de dextran et présente l'avantage de pouvoir être administré en posologie élevée (jusqu'à 1000 mg/administration) durant un laps de temps court (15 à 30 minutes par perfusion). Cela permet d'éviter des perfusions répétées et coûteuses de quantités de fer inférieures, avec une tolérance vraisemblablement aussi bonne qu'en cas de perfusion de saccharate de fer III. Par analogie avec le saccharate de fer III, ce complexe peut être utilisé à partir du deuxième trimestre de grossesse. Comme pour le saccharate de fer III, il n'existe à l'heure actuelle aucune étude randomisée à grande échelle sur la sécurité du fœtus, raison pour laquelle il faut, en cas d'administration de complexes ferriques, procéder à un examen minutieux des avantages et des risques même durant les deuxième et troisième trimestres. Il a pu être démontré que la carboxymaltose ferrique ne franchissait pas la barrière placentaire du côté fœtal dans le cadre d'un modèle de perfusion placentaire (Malek 2009). La carboxymaltose ferrique peut être administrée sous forme de perfusion brève de 15 à 30 minutes ou injectée en bolus de 1 à 2 minutes (*Cave : jamais s.c. ou i.m.*). Sous forme de perfusion brève, la carboxymaltose ferrique peut être administrée en dose unique de ou jusqu'à 1000 mg de fer, respectivement 15 mg/fer /kg poids corporel ampoule (jusqu'à ce que la dose totale souhaitée soit atteinte); la dose maximale de l'administration i.v. par bolus est de 200 mg. Si une posologie plus élevée (> 1000 mg) est nécessaire, les doses doivent être appliquées de manière fractionnée et à intervalles de 7 jours.

*[Selon la dernière mise à jour de la base de données Cochrane (Revez, Gyte & Cuervo, 2007, CD 003094), il n'existe pas de recommandation claire en matière de choix du traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse. Le traitement de fer par voie parentérale permet d'augmenter le taux d'hémoglobine plus rapidement que le traitement oral. En revanche, nous manquons de données sur la sécurité du traitement de fer par voie parentérale en ce qui concerne les thromboses et les réactions allergiques graves. Les 17 études prises en considération ne sont pas suffisantes pour évaluer les effets de ce traitement sur la mère et le fœtus. Cette mise à jour ne tient toutefois pas compte des études récentes sur l'efficacité et la sécurité du saccharate de fer durant la grossesse].*

Il n'existe actuellement pas d'études à grande échelle sur la sécurité du fœtus en cas d'administration de ces deux complexes (carboxymaltose ferrique et saccharate de fer III).

## **Anémie du post-partum**

### **Diagnostic:**

Un taux d'Hb <100 g/L indique une anémie du post-partum cliniquement significative. Elle résulte d'une combinaison d'une anémie due à une hémorragie et partiellement d'une anémie ferriprive pré-existante.

La décision de contrôler le taux d'Hb dans les suites de couches doit être prise en fonction des pertes sanguines et de l'état clinique de l'accouchée (symptômes d'anémie). En outre le taux d'Hb avant l'accouchement doit être pris en compte. Le nadir du taux d'Hb du post-partum est atteint environ 48 heures après l'accouchement à la fin de la redistribution du volume plasmatique. La détermination de la teneur en ferritine dans les suites de couches n'a aucun sens, étant donné que pendant les 6 premières semaines suivant la naissance, le taux de ferritine dans le sérum peut être "faussement normal", respectivement "faussement élevé" (la ferritine est une protéine de la phase aiguë, voir ci-dessus). Les réserves en fer d'une accouchée peuvent être déterminées avant la naissance ou environ 6 semaines après la naissance. La détermination de la ferritine est inutile en cas d'anémie du pré- et du post-partum combinée, car on peut considérer que les réserves en fer sont vides. Un traitement à base de fer par voie parentérale sans détermination préalable de la ferritine ne pourrait être problématique qu'en cas d'hémochromatose (fréquence chez les hétérozygotes 1:10).

### **Traitement:**

Le traitement est déterminé en fonction de la sévérité de l'anémie et de l'état de santé de l'accouchée. En règle générale, en cas d'anémie légère (Hb 95-120 g/L), il est recommandé d'administrer environ 80-200 mg de **fer per os** (sel de fer II ou fer III polymaltose). En cas d'intolérance (gastro-intestinale) du traitement per os, le traitement de fer par voie intraveineuse constitue une bonne alternative.

En cas d'anémie de sévérité moyenne (Hb <95 g/L) à grave (Hb <85 g/L), l'administration de fer **par voie parentérale** constitue une alternative intéressante au traitement de fer par voie orale. Différentes études montrent un

avantage de l'administration parentérale du saccharate de fer III par rapport à la voie orale. L'une d'entre elles a même démontré que l'introduction du saccharate de fer III par voie parentérale a diminué le nombre de transfusions de sang hétérologue dans le groupe examiné. La **posologie** du complexe de saccharate de fer III est au maximum de 200 mg par prescription, de préférence dilué dans 100 ml de solution de NaCl à 0,9 %, sous la forme d'une perfusion brève de 30 min environ (*cave : risque de réaction hypotensive en cas de perfusion rapide*). En fonction du taux d'Hb de départ, les administrations intraveineuses doivent être renouvelées 1 à 3 fois par semaine jusqu'à l'obtention d'un taux cible d'Hb >100 g/L. Ensuite, il est possible de passer à une substitution en fer par voie orale, sans risque de surcharge martiale. On peut espérer une augmentation de 30 g/L en l'espace de 14 jours. Les accouchées qui reçoivent le saccharate de fer III par voie parentérale ont des taux de ferritine supérieurs à ceux des femmes traitées par voie orale à la fin de la période d'observation; elles ont donc probablement des réserves durables en fer supérieures. Cela leur permet récupérer plus rapidement dans la période du post-partum.

**Le nouveau complexe carboxymaltose ferrique (Ferinject®)** a déjà fait l'objet de plusieurs études randomisées le comparant à la substitution de fer par voie orale dans le cadre du traitement de l'anémie du post-partum et révèle un excellent profil de sécurité, comparable à celui du saccharate de fer III, et une efficacité très satisfaisante. Dans trois des quatre études, l'administration de carboxymaltose ferrique par voie intraveineuse s'est avérée plus efficace que le traitement par voie orale dans le cadre du traitement de l'anémie des accouchées; dans la quatrième étude, l'efficacité de la carboxymaltose ferrique était équivalente à celle du traitement oral sur une période de 12 semaines. Le profil de sécurité doit être considéré comme très élevé et comparable à celui du saccharate de fer. Les avantages pratiques présentés par ce complexe, le confort des patientes et les coûts réduits grâce à une administration unique plaident en faveur de la carboxymaltose ferrique plutôt que du saccharate de fer III.

En cas d'anémie sévère Hb <80 g/L, on peut envisager une administration **d'érythropoïétine (rhEPO)** recombinante en plus de l'administration de carboxymaltose ferrique par voie parentérale. Selon la base de données Cochrane, l'administration de rhEPO peut soutenir un traitement de l'anémie, mais seulement si elle est combinée à une prescription de fer par voie parentérale, afin d'éviter que l'érythropoïèse ne soit inefficace. Il convient de réserver l'administration de rhEPO aux cas d'anémie sévère et s'il existe d'autres facteurs aggravants (symptômes cliniques prononcés, refus d'être transfusée, etc.). La posologie est par exemple de 150 IE/kg de poids corporel 1x par jour par voie sous-cutanée, soit 4 doses d'érythropoïétine alpha (*Eprex®*) en plus du traitement de carboxymaltose ferrique par voie parentérale. Il faut garder à l'esprit que le traitement par rhEPO représente un usage *off-label* et que les coûts de la préparation sont considérables.

Le taux d'Hb critique au-dessous duquel une **transfusion de sang hétérologue** doit être envisagée est de 60 g/L environ; il dépend toutefois des symptômes cliniques. La transfusion de sang hétérologue doit toujours être décidée individuellement en tenant compte des souhaits de la patiente. Il n'existe cependant pas de valeur limite absolue (par ex. Hb 60 g/L = transfusion). Il faut savoir que des complications non apparentes (comme des signes d'ischémie myocardique silencieuse) peuvent survenir.

**Littérature:** disponible auprès des auteurs

**Date:** 24 décembre 2009