

Avis d'expert No 48 (remplace No 22)

Commission Assurance Qualité
Président Prof. Dr Daniel Surbek

Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le postpartum (mise à jour remplaçant la version du 24.12.2009)

C. Breymann, C. Honegger, I. Hösli, D. Surbek

Introduction

L'anémie fait partie des troubles les plus courants en obstétrique. En Suisse près de 32% des femmes enceintes présentent une carence en fer et près de 7% une anémie ferriprive. Durant le postpartum, presque un tiers des femmes sont anémiques. Il est reconnu qu'en fonction de sa sévérité, l'anémie constitue un **facteur de risque** significatif en termes de morbidité et de mortalité maternelle et infantile. Chez le fœtus l'anémie ferriprive maternelle entraîne un taux élevé de naissances prématurées, un retard de croissance intra-utérin, une influence défavorable sur le développement placentaire et une diminution des réserves en fer néonatales. Pour la mère, les risques sont les suivants: risque accru d'infection, réserves sanguines diminuées au moment de la naissance et donc risque augmenté de transfusion sanguine hétérologue en cas d'hémorragie importante, sollicitation cardiovasculaire plus importante, symptômes d'anémie (fatigue, performances physiques et mentales diminuées, céphalées, vertiges orthostatiques et épuisement), durée d'hospitalisation prolongée, production de lait réduite durant le postpartum, risque accru de dépressions du postpartum, réserves en fer maternelles diminuées durant le postpartum et la période ultérieure. Il s'avère donc qu'un traitement efficace de l'anémie, une fois diagnostiquée, influence favorablement l'évolution de la mère et de l'enfant. Il faut porter une attention spéciale à limiter ou, mieux encore, éviter la transfusion de sang hétérologue par une prise en charge adéquate de l'anémie avant la naissance.

Niveau
de
l'évide
nce

Anémie durant la grossesse

Diagnostic:

Selon les directives de l'OMS, le seuil de l'anémie durant la grossesse est défini par un taux d'**Hb < 110 g/L**. En raison d'une baisse passagère du taux d'Hb de 5 g/L au deuxième trimestre, le CDC (1998) a fixé le seuil de l'anémie à Hb < 105 g/L durant le deuxième trimestre. Une anémie devrait être diagnostiquée et traitée en raison des risques de complications maternelles (anémie intrapartum sévère, rendant nécessaire une transfusion) et infantiles (retard de croissance intra-utérin, naissance prématurée, carence en fer postnatale du nouveau-né et du petit enfant avec troubles du développement consécutifs). Le diagnostic se fait par une **numération érythrocytaire** et la détermination de la **ferritine sérique**. Pour diagnostiquer une **anémie ferriprive**, la mesure du taux de ferritine dans le sérum est en général suffisante: si cette valeur est inférieure à **30 µg/L**, les réserves de fer sont épuisées et on est en présence d'une anémie ferriprive. En cas de ferritine sérique normale et/ou élevée, d'autres causes possibles doivent être recherchées (par exemple des hémoglobinopathies telles que la β-thalassémie, la drépanocytose, l'anémie infectieuse, l'anémie hémorragique etc.). Il est judicieux, sur le plan stratégique, de **déterminer non seulement le taux d'hémoglobine, mais également la ferritine sérique chez toutes les femmes 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 déclarée. Dans un tel cas, une substitution de fer est indiquée durant la grossesse, même si l'anémie n'est pas (encore) manifeste. Ceci en raison d'une forte augmentation des exigences en fer durant la grossesse destinées à couvrir les besoins accrus de la mère (expansion du volume érythrocytaire) et ceux du fœtus (développement du squelette, du SNC et de la masse érythrocytaire). Attention: dans le cadre de réactions inflammatoires, la ferritine sérique peut être «faussement normale» ou «faussement élevée» car elle augmente dans ce cas comme une protéine de la phase aiguë. Il est alors recommandé de déterminer aussi la valeur de la CRP. Les **hémoglobinopathies génétiques**, touchant notamment certains groupes ethniques, constituent une autre cause importante d'anémies. Il convient d'effectuer une **électrophorèse de l'hémoglobine** ou une **chromatographie de l'hémoglobine (HPLC, high performance liquid chromatography)** pour exclure une β-thalassémie ou une autre hémoglobinopathie responsable 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 des érythrocytes) <70 fL et une MCH (hémoglobine corpusculaire moyenne) <27 pg (attention: l'électrophorèse de l'Hb peut être normale en cas d'α-thalassémie!) et d) en fonction de l'origine ethnique (attention: 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. Comme il n'est pas rare d'observer une **carence en vitamine B 12** (notamment dans les régimes végétariens et végétaliens ou en cas d'hyperemesis gravidarum), il est recommandé de déterminer le taux sérique d'holotranscobalamine (vitamine B 12) en présence d'une anémie inexpliquée (surtout si les taux de MCV/MCH sont élevés ou dans la norme supérieure) et de substituer une éventuelle carence en vitamine B 12. L'anémie provoquée par un déficit en acide folique, plus rare, se caractérise également par un tableau macrocytaire et mégaloblastique.

Traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse:

Le traitement est orienté en fonction de la cause de l'anémie, soit dans la plupart des cas la carence en fer. En principe le traitement ferrique peut être instauré avec des **préparations de fer par voie orale ou intraveineuse**. Différentes études ont montré que, suivant l'indication, le traitement à base de fer intraveineux est supérieur au traitement par voie orale en termes de vitesse et de valeur absolue de l'augmentation de l'hémoglobine. En outre, les effets indésirables gastro-

intestinaux importants (intolérance gastrique, constipation), observés chez 20% des personnes traitées par voie orale, peuvent être évités par un traitement ferrique intraveineux. La tolérance et la sécurité de certaines préparations ferriques i.v. durant la grossesse ont été démontrées dans plusieurs études. Une réaction d'hypersensibilité (exanthème cutané, bronchoconstriction, evt. hypotension) ne se produit plus qu'exceptionnellement avec les nouvelles préparations ferriques, exemptes de dextrans.

lb

lb

L'anémie ferriprive légère ou la carence en fer sans anémie durant la grossesse doit être abordée en premier lieu par un traitement de **fer par voie orale** (sels de fer II ou complexe fer III polymaltose) à raison de 160 à 200 mg/jour (si possible à jeun, fractionné). Il en va de même en cas de carence en fer ou 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. Une substitution par une dose de fer inférieure à 100 mg/jour, comme le proposent certaines préparations multivitaminées (par ex. Elevit®, avec 80 mg de fer), n'est pas suffisante. **Un contrôle du succès thérapeutique est indiqué après 2-4 semaines.**

IIa

Dans les situations cliniques suivantes, un traitement de fer par voie intraveineuse est indiqué à partir du deuxième trimestre de la grossesse:

- Absence de réponse au fer oral (augmentation de l'Hb inférieure à 10 g/L en l'espace de 14 jours)
- Intolérance aux préparations orales (effets indésirables gastro-intestinaux) ou observance insuffisante
- Anémie sévère ou avancée (Hb < 90 g/L)
- Souhait d'un traitement rapide et efficace de l'anémie (âge gestationnel avancé, placenta prævia, témoins de Jehovas etc.)

Choix de la préparation ferrique intraveineuse

Carboxymaltose ferrique (Ferinject®): sur la base des études existantes, **Ferinject représente la préparation de premier choix** lorsqu'un traitement ferrique intraveineux est indiqué durant la grossesse. Depuis la dernière mise à jour de l'avis d'expert en 2009, plusieurs études, parfois randomisées à grande échelle, ont montré que Ferinject est une préparation de fer i.v. sûre et efficace durant la grossesse. À l'heure actuelle, six études conduites auprès de 634 femmes enceintes présentant une anémie ferriprive ont été publiées au sujet de l'utilisation de Ferinject durant la grossesse. Dans toutes les études, l'efficacité de Ferinject s'est révélée supérieure à des préparations comparables (fer par voie orale, complexe de saccharate de fer ou fer dextrans) pour un taux d'effets indésirables très faible. Aucune étude n'a décrit de graves réactions d'intolérance (choc anaphylactique) après l'administration de carboxymaltose ferrique. La première étude à grande échelle multicentrique, randomisée et contrôlée sur l'utilisation de Ferinject durant la grossesse a été publiée récemment [Breyman et al. J Perinat Med 2016]. L'étude montre que les femmes traitées par Ferinject bénéficient, en plus d'une augmentation plus rapide et plus marquée de l'Hb en comparaison avec le groupe traité par du fer oral, d'une nette amélioration de leur qualité de vie. Aucun effet indésirable n'a été mis en évidence auprès des nouveau-nés de mères traitées par Ferinject. Ferinject doit être administré à des posologies adaptées au poids, au maximum 1000 mg, sous perfusion brève (15 à 30 minutes par perfusion). Une étude comparative contrôlée entre le carboxymaltose ferrique (Ferinject) et le saccharate de fer (Venofer) a démontré la supériorité de Ferinject en ce qui concerne le dosage i.v. (1000 mg en perfusion brève) pour une tolérance comparable [Christoph et al. J Perinat Med 2012]. Il est ainsi possible d'éviter de coûteuses perfusions à répétition avec des doses de fer i.v. inférieures. Ferinject est homologué pour le 2^e et le 3^e trimestre de la grossesse. Il a pu être démontré que le carboxymaltose ferrique ne franchissait pas la barrière placentaire du côté fœtal dans le cadre d'un modèle de perfusion placentaire (Malek 2009). En règle générale, le carboxymaltose ferrique est administré sous forme de perfusion brève de 15 à 30 minutes à une posologie de 1000 mg (au maximum 20 mg/kg de poids corporel). Si des doses plus élevées (>1000 mg) sont nécessaires, elles sont à administrer de manière fractionnée et à un intervalle de 7 jours au minimum. Pour de plus amples détails concernant l'utilisation de Ferinject, nous renvoyons au compendium des médicaments.

lb

En alternative au carboxymaltose ferrique ou si Ferinject® n'est pas disponible, il est possible de recourir en seconde intention à d'autres préparations de fer i.v. libres de dextrans, telles que le saccharate de fer III (*Venofer®*).

Il ne convient pas de mesurer le taux de ferritine dans les 3 à 4 semaines suivant un traitement ferrique par voie parentérale, car la valeur augmente fortement et rapidement après l'application i.v. pour diminuer ensuite lentement à moyen terme.

Précautions pour le traitement ferrique par voie intraveineuse:

Lors du traitement ferrique par voie intraveineuse, les précautions émises par Swissmedic sont à respecter d'une manière générale et pour la grossesse en particulier. Consulter à cet effet les deux liens suivants:

https://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00135/00157/01684/index.html?lang=de&download=NHZLpZeg7t.Inp6l0N TU042l2Z6ln1acy4Zn4Z2qZpnO2YUq2Z6gpJCDdn92g2ym162epYbg2c_JJKbNoKSn6A--

<https://www.swissmedic.ch/aktuell/00673/00688/01489/index.html?lang=de>

Les extravasations sont à éviter en raison du risque de coloration durable de la peau. Une surveillance étroite du site d'injection est donc recommandée durant la perfusion ferrique. En cas d'extravasation il faut stopper la perfusion immédiatement (pas de rinçage au NaCl!) et procéder à une annonce de pharmacovigilance.

Patient Blood Management: éviter les transfusions sanguines

Plusieurs études ont montré que la prévention de transfusions sanguines peropératoires permettait d'améliorer la morbidité et la mortalité de diverses opérations. Dans ce but, une stratégie importante consiste à éviter d'une part les transfusions superflues et à optimiser d'autre part la situation préopératoire par des réserves ferriques et des taux d'hémoglobine suffisants en vue d'interventions électives. Bien qu'en obstétrique il n'existe pratiquement pas d'études sur ce sujet, la situation d'une césarienne élective ne diffère guère de celle d'une opération élective, par exemple en orthopédie. **En prévision d'une césarienne élective à haut risque d'hémorragie importante (placenta prævia, placenta increta, fibromes de taille importante etc.), il convient d'envisager un traitement ferrique i.v. en fin de grossesse (en fonction du taux sérique de ferritine), afin d'obtenir un taux d'hémoglobine de départ aussi élevé que possible et d'éviter ainsi une transfusion peropératoire.**

la

Anémie du postpartum

Diagnostic:

Un taux d'Hb < 120 g/L correspond à une anémie du postpartum, et un taux d'Hb < 100 g/L indique une anémie du postpartum cliniquement significative. Elle résulte d'une combinaison d'une anémie due à une hémorragie et partiellement d'une anémie ferriprive préexistante.

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 postpartum est atteint environ **48 heures** après la redistribution primaire du volume plasmatique. La détermination de la teneur en ferritine dans les suites de couches n'a aucun sens, étant donné que pendant les premières semaines suivant la naissance, le taux de ferritine sérique 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 postpartum 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 peut en principe être problématique en cas d'hémochromatose (fréquence des hétérozygotes 1:10).

Traitement de l'anémie du postpartum:

Les options thérapeutiques de l'anémie ferriprive du postpartum englobent l'**administration de fer par voie orale**, le **traitement ferrique intraveineux**, le traitement par **érythropoïétine** ou les **transfusions sanguines**. Ces options thérapeutiques sont abordées ci-après.

Le **traitement ferrique intraveineux** est plus efficace que la substitution de fer par voie orale en raison d'une augmentation plus rapide de l'Hb, d'une valeur absolue de l'Hb plus élevée, de l'amélioration de la fatigue (score fatigue) et d'effets gastro-intestinaux moins prononcés [Cochrane 2015]. Diverses études randomisées ont montré un avantage de l'administration parentérale de fer par rapport à la voie orale. L'une d'entre elles a même démontré que l'introduction du fer par voie parentérale a diminué le nombre de perfusions sanguines hétérologues dans le groupe examiné. Le risque de réaction d'hypersensibilité, théorique et extrêmement faible, peut être considéré comme un désavantage potentiel. Il convient d'en tenir compte lors du choix de la méthode thérapeutique.

la

Essentiellement, le traitement est déterminé en fonction de la gravité de l'anémie et de l'état de santé de l'accouchée:

- **En cas d'anémie légère (Hb 95 – 120 g/L): administrer 80-200 mg de fer par voie orale (sels de fer II ou fer III polymaltose)**
- **En cas d'intolérance (gastro-intestinale) au traitement de fer oral: préférer l'administration i.v.**
- **En cas d'anémie modérée (Hb 85 – 95 g/L) ou sévère (Hb < 85 g/L): l'administration intraveineuse de fer constitue le premier choix.**

Choix de la préparation ferrique parentérale: Lorsqu'un traitement de fer i.v. est indiqué durant la période du postpartum, il est recommandé de recourir **en premier choix au carboxymaltose ferrique**, le produit le mieux étudié. Il a déjà fait l'objet de plusieurs études multicentriques randomisées le comparant à la substitution de fer par voie orale dans le cadre du traitement de l'anémie du postpartum et a montré un excellent profil de sécurité pour une très bonne efficacité. Dans trois études sur quatre, l'administration de carboxymaltose ferrique i.v. s'est avérée plus efficace que la substitution de fer par voie orale (augmentation de l'Hb, valeur d'Hb maximale) pour le traitement de l'anémie des accouchées; dans une seule étude, l'efficacité du carboxymaltose ferrique i.v. s'est révélée équivalente à celle du traitement oral sur une période de 12 semaines. Comparé à d'autres préparations ferriques, ce produit présente l'avantage d'être libre de dextrane et de n'entraîner ainsi qu'exceptionnellement des réactions d'hypersensibilité. Même en comparaison avec le saccharate de fer (Venofer), bien toléré lui aussi, le carboxymaltose ferrique comporte l'avantage de pouvoir être administré à une posologie maximale nettement plus élevée (Ferinject à raison de max. 1000 mg en perfusion courte comparé à Venofer à raison de max. 200 mg en perfusion courte). Une étude comparative rétrospective publiée récemment a démontré une meilleure efficacité pour un taux d'effets indésirables identique [Pfenninger et al, J Perinat Med 2012]. Les avantages pratiques, le confort des patientes et les coûts réduits grâce à une administration unique plaident en faveur du carboxymaltose ferrique plutôt que du saccharate de fer III (Venofer). Le carboxymaltose ferrique (Ferinject) est ainsi le produit de premier choix pour le traitement de l'anémie ferriprive du postpartum. Il peut être administré à une posologie de 1000 mg au maximum en perfusion courte, qui peut être répétée à un intervalle d'une semaine (en fonction du taux d'Hb).

lb

En alternative au carboxymaltose ferrique ou si Ferinject® n'est pas disponible, d'autres préparations ferriques i.v.

exemptes de dextrans, telles que le saccharate de fer III (*Venofer®*), peuvent être utilisées en deuxième intention.

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 renforcer un traitement de l'anémie, mais seulement si elle est associée à une prescription de fer par voie parentérale, afin d'éviter que l'érythropoïèse ne soit inefficace. **Toutefois, l'évidence d'un effet supplémentaire de rhEPO associée à un traitement ferrique i.v., comparé à un traitement ferrique i.v. unique, est très limitée.** C'est pourquoi il convient de réserver l'administration de rhEPO – s'il y a lieu – 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 au total 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.

Ila

Le taux d'Hb critique au-dessous duquel une **transfusion de sang hétérologue** doit être envisagée, avoisine les 60 à 65 g/L; 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 pas de valeur limite absolue (par ex. Hb 60 g/L = transfusion), mais il faut savoir que des complications non apparentes (tels des signes d'ischémie myocardique silencieuse) peuvent survenir.

Résumé:

- **La carence en fer durant la grossesse est un phénomène courant et elle peut être diagnostiquée au moyen du dépistage de la ferritine sérique au cours du premier trimestre (valeur limite < 30 µg/L). Des contrôles réguliers de l'hémoglobine, au moins une fois par trimestre, sont généralement recommandés.**
- **En présence d'une carence en fer avec ou sans anémie durant la grossesse, il convient d'instaurer en premier lieu un traitement de fer par voie orale. En cas d'anémie ferriprive sévère, d'intolérance au fer oral, en l'absence de réponse à la substitution de fer par voie orale ou si l'anémie doit être corrigée rapidement et de manière efficace, un traitement ferrique intraveineux devrait être instauré.**
- **Durant la période du postpartum, une anémie ferriprive légère (anémie par hémorragie) sera traitée par du fer oral et une anémie modérée à sévère (Hb < 95 g/L) par un traitement ferrique intraveineux.**
- **Lorsqu'un traitement ferrique i.v. est indiqué durant la grossesse ou après l'accouchement, le carboxymaltose ferrique constitue le produit de premier choix, basé sur les études existantes et sur l'expérience personnelle. La plus grande prudence est de rigueur lors de l'administration de toute préparation ferrique intraveineuse, conformément aux informations de Swissmedic.**

Date: 06.01.2017

Evidenzlevel	Empfehlungsgrad
Ia Evidenz durch die Meta-Analyse von randomisierten, kontrollierten Untersuchungen	A Es ist in der Literatur, die gesamthaft von guter Qualität und Konsistenz sein muss, mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung vorhanden, die sich auf die konkrete Empfehlung bezieht (Evidenzlevel Ia, Ib)
Ib Evidenz durch mindestens eine randomisierte, kontrollierte Untersuchung	B Es sind zum Thema der Empfehlung gut kontrollierte, klinische Studien vorhanden, aber keine randomisierte klinische Untersuchungen (Evidenzlevel IIa, IIb, III)
IIa Evidenz durch mindestens eine gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung	C Es ist Evidenz vorhanden, die auf Berichten oder Meinungen von Expertenkreisen basiert und / oder auf der klinischen Erfahrung von anerkannten Fachleuten. Es sind keine qualitativ guten, klinischen Studien vorhanden, die direkt anwendbar sind (Evidenzlevel IV)
IIb Evidenz durch mindestens eine gut angelegte andere, quasi-experimentelle Studie	Good Practice Punkt Empfohlene Best Practice, die auf der klinischen Erfahrung der Expertengruppe beruht, die den Expertenbrief / Guideline herausgibt
III Evidenz durch gut angelegte, beschreibende Studien, die nicht experimentell sind, wie Vergleichsstudien, Korrelationsstudien oder Fallstudien	<input checked="" type="checkbox"/>
IV Evidenz durch Expertenberichte oder Meinungen und/oder klinische Erfahrung anerkannter Fachleute	

Übersetzt aus dem Englischen (Quelle: RCOG Guidelines Nr. 44, 2006)

Bibliographie: disponible auprès des auteurs

Conflits d'intérêts des auteurs:

C. Breymann: honoraires d'intervenant, ateliers, études cliniques (Vifor)

C. Honegger: aucun

I. Höslì: honoraires d'intervenant (Vifor)

D. Surbek: honoraires d'intervenant et indemnité sans restrictions pour étude initiée par le chercheur (Vifor)

La commission Assurance Qualité de gynécologie suisse / SGGO élabore des directives et des avis d'experts avec le plus grand soin; toutefois la commission Assurance qualité de gynécologie suisse / SGGO ne peut pas endosser la responsabilité de l'exactitude et de l'exhaustivité des contenus. Les informations des fabricants doivent être respectées dans tous les cas, en particulier les indications concernant la posologie. Du point de vue de la commission, les directives et les avis d'experts correspondent à l'état actuel des connaissances scientifiques au moment de la rédaction. Les modifications survenues dans l'intervalle doivent être prises en compte par les utilisateurs.