



HAL
open science

Stratégies d'exploration des anémies en médecine générale : état des lieux et limites

Sarah Rebert

► **To cite this version:**

Sarah Rebert. Stratégies d'exploration des anémies en médecine générale : état des lieux et limites. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-03196748

HAL Id: dumas-03196748

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03196748>

Submitted on 13 Apr 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2019

N°197

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Stratégies d'exploration des anémies en médecine générale :
état des lieux et limites

Présentée et soutenue publiquement
le 14 octobre 2019

Par

Sarah REBERT

Née le le 20 juin 1990 à Paris

Dirigée par M. Le Docteur David Boutboul, MCU-PH

Jury :

M. Le Professeur Olivier Fain, PU-PH Président

M. Le Professeur Dominique Pateron, PU-PH

Mme Le Docteur Marion Strullu, MCU-PH

Mme Le Docteur Magali Bihoreau, MG

Remerciements

A ma première vie de rock star et à mes compagnons de route de Broken Box, jamais égalés

A ma prochaine vie, le Cinéma, et tout particulièrement :

A David Lynch, qui m'a promis que tout serait possible

A Martin Scorsese, Robert Altman, Quentin Tarantino et Sidney Lumet qui chaque jour me font regretter d'avoir choisi le seul métier impossible aux Etats-Unis

A Claude Chabrol, qui m'a convaincu de ne pas faire l'internat en province

A Francis Ford Coppola, qui me donne une excuse pour remercier la famille

A Mike Nichols, qui m'a motivé pour briller à l'école

A Danny Boyle, qui m'a dégoûté de toute collocation pendant ces années d'étude

A Milos Forman, qui me fait regretter le choix de la psychiatrie

A Adèle Haenel, que la PASS de l'Hôtel Dieu m'aura empêché de rencontrer

A Jean Dujardin, qui m'a réconciliée avec l'idée de vieillir

A Abdellatif Kechiche, qui me console de ne pas avoir le physique

A Quentin Dupieux, qui j'espère m'attendra

A John Cassavetes, qui m'a fait choisir mon directeur de thèse préféré

A Bastille Day ; qui m'a appris que tout pouvait être plus beau avec Agathe Leleu

Et à tous mes frères, Coen

Liste des abréviations

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANDEM : Agence Nationale pour le Développement et l'Évaluation Médicale

EBM : Evidence Based Medicine

HAS : Haute Autorité de Santé

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNDS : Plan National de Diagnostic et de Soins

VGM : Volume Globulaire Moyen

Table des matières

I. INTRODUCTION	6
A. L'anémie en médecine générale	7
1. Définition de l'anémie	7
2. Epidémiologie de l'anémie et enjeux de Santé Publique	7
3. Prise en charge des anémies rencontrées en médecine générale	10
a) Traitement médical des anémies	10
b) Situations d'urgence et recours à la transfusion	12
B. Pratiques en médecine générale	13
1. Travaux préalables	13
2. Recommandations formulées sur la conduite à tenir devant une anémie	15
C. Synthèse des références sur les stratégies d'explorations recommandées par les Collèges d'experts	17
1. Conduite à tenir devant la découverte d'une anémie sur l'hémogramme	17
2. Les anémies microcytaires	19
3. Les anémies régénératives	21
4. Les anémies non microcytaires arégénératives	22
5. Les cas particuliers	24
6. Situation du sujet âgé	26
7. "Gold standard" théorique d'exploration à proposer en première intention	27
II. MATERIELS ET MÉTHODE	30
A. Objectif de l'étude	30
B. Méthode d'inclusion et population d'étude	30
C. Recueil des données	32
III. RÉSULTATS	36
A. Résultats concernant la prise en charge des anémies microcytaires	37
B. Résultats concernant la prise en charge des anémies normocytaires	39
C. Résultats concernant la prise en charge des anémies macrocytaires	41
D. Résultats concernant la stratégie théorique déclarée par les praticiens	44
IV. DISCUSSION	47
A. Méthodologie de l'étude	47
B. Stratégie des généralistes face à la découverte d'une anémie	49
1. Décision d'exploration et significativité	49
2. Une approche dichotomique en tout ou rien	50
3. Écarts entre stratégie déclarée et appliquée	52
4. Contraintes spécifiques au mode d'exercice	53
5. Quelle place reste-t-il à une proposition d'outil algorithmique ?	55
C. Difficultés spécifiques rencontrées dans l'exploration des anémies	57
1. Caractère régénératif et interprétation du taux de réticulocytes	57
2. L'hémolyse, une étiologie oubliée	59
3. La carence martiale comme diagnostic privilégié	60
4. L'étiologie controversée du manque d'apport	61
5. Comment rationaliser les stratégies d'exploration face à une anémie symptôme d'un état inflammatoire	63
D. Impacts potentiel de ces écarts aux recommandations et enjeux de Santé Publique	65
1. Perte de chance et retard diagnostique	65
2. Un objectif d'harmonisation : comment faire cohabiter une médecine fondée sur les sciences et une médecine personnalisée ?	67
V. CONCLUSION	69

VI. BIBLIOGRAPHIE

72

VII. ANNEXE 1

75

I. INTRODUCTION

L'anémie est un problème fréquemment rencontré en médecine générale et possède la particularité d'être souvent asymptomatique et découverte de manière fortuite sur une numération. Bien que ses causes soient largement enseignées durant le second cycle et la formation continue, elle recouvre un champ médical d'étiologies variées parfois difficiles à considérer de manière exhaustive.

Des recommandations et algorithmes d'exploration sont clairement décrits par les collèges d'Hématologie et de Médecine Interne, mais les pratiques en Médecine Générale, d'après des travaux préalables, semblent régulièrement s'écarter de ces schémas diagnostics.

Compte tenu de la tendance actuelle en France à fonder de plus en plus la médecine sur les preuves avec un souci de rationalisation et d'harmonisation, notre étude s'intéresse à objectiver et décrire ces écarts afin d'en discuter les raisons et d'identifier les contraintes spécifiques à la médecine générale.

A. L'anémie en médecine générale

1. Définition de l'anémie

Nous commençons par rappeler les définitions qui nous serviront à analyser nos résultats. L'anémie se définit par la baisse du taux d'hémoglobine circulant dans le sang. Ce taux dépend majoritairement du sexe et de l'âge, mais d'autres facteurs comme l'altitude où vit le patient ou la consommation tabagique peuvent avoir un impact en augmentant le taux d'hémoglobine [1].

2. Epidémiologie de l'anémie et enjeux de Santé Publique

L'OMS qui présente la source principale de données en terme de surveillance épidémiologique rapporte une prévalence mondiale de 24,8% de personnes anémiques dans le monde, soit 1,62 milliards d'individus, dont 9 sur 10 vivant dans un pays en voie de développement. La cause la plus fréquente dans le monde est la carence martiale expliquant plus de 50% des cas. Ses conséquences principales concernent la mortalité maternelle et infantile mais également les complications péri et post opératoires ce qui en fait un véritable problème de santé publique [3]. Malgré cette problématique, l'OMS constate très peu de progrès dans sa reconnaissance, sa prise en charge et sa prévention, avec une prévalence toujours aussi élevée au cours des années. Ainsi elle est classée parmi les 10 problèmes les plus sérieux dans le monde.

En France, la prévalence estimée par l'OMS des sujets ayant un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl est de 8,3% [4]. En 2019 nous ne retrouvons pas de données françaises récentes sur une prévalence globale de l'anémie en France, les récents travaux et publications à ce sujet sont restreintes à l'évaluation de populations spécifiques comme chez la femme enceinte ou les sujets âgés. L'épidémiologie des anémies a cependant été décrite par la Haute Autorité de Santé par le biais de ses recommandations d'exploration d'une carence martiale [5]. La carence en fer est la cause la plus fréquente d'anémie en France, comme dans le monde, et toucherait 5.1% des 18-74 ans. Plus précisément d'après l'Étude Nationale Nutrition Santé (ENNS) menée en France entre 2006 et 2007, l'anémie ferriprive en France concernerait 4,5% des femmes de 18 à 74 ans et 1,9% des hommes du même âge. Cette étude a également montré qu'elle touchait majoritairement les foyers défavorisés [6]. Les mêmes impacts que ceux soulevés par l'OMS à l'échelle mondiale sont décrits en France avec un retentissement du syndrome anémique sur la consommation de soin et la perte de productivité, et sur la grossesse avec des risques de prématurité, de petits poids de naissance, de mortalité périnatale et de morbidité maternelle [7].

La seconde cause en fréquence dans la population générale est l'inflammation. Elle concerne tout particulièrement les sujets âgés de plus de 70 ans parmi lesquels il s'agit de la première cause allant de 34 à 44 % des cas. Cette population est d'ailleurs très concernée par cette question puisque l'anémie concernerait 10 à 15% des sujets ambulatoires de plus de 70 ans ce qui suppose également une augmentation prochaine de l'incidence globale de l'anémie du fait du vieillissement de la population. Certains auteurs surnomment cette anémie inflammatoire "d'anémie des maladies chroniques", définition non satisfaisante puisque toutes les maladies chroniques ne sont pas

pourvoyeuses d'inflammation ni d'anémie et que toute inflammation n'est pas due à une maladie chronique [8]. Nous pouvons cependant intégrer dans ce cadre les situations d'infections subaiguës et chroniques, les cancers solides et hémopathies malignes, et certaines maladies auto-immunes. Le cas particulier de l'insuffisance rénale chronique relève, elle, de mécanismes plus spécifiques. Enfin, ce cadre recouvre également probablement un profil mixte d'anémie à la fois inflammatoire et carencielle. Cette situation fait d'ailleurs partie des enjeux soulevés la Haute Autorité de Santé (HAS) qui recommande devant une suspicion d'anémie inflammatoire de dépister systématiquement une potentielle carence martiale associée.

Concernant le profil épidémiologique des anémies macrocytaires, définies par un Volume Globulaire Moyen (VGM) supérieur à 100 fl, les données sont plus rares et moins homogènes. Des travaux ont tout de même été menés, comme en Allemagne, chez les patients de plus de 50 ans consultant en médecine générale où il a été analysé un total de plus de 3000 patients, permettant d'inclure 200 anémies macrocytaires dont ils ont décrits les causes : les maladies chroniques représentaient 19.9% des cas, la carence en B12 16.6%, l'insuffisance rénale 13%, l'éthylisme chronique 11.2%, l'insuffisance médullaire 9.7 %, la carence en folates 5.8%, l'hémolyse 3.2% des cas [9]. Bien que limitée en terme d'interprétabilité, ces données nous donnent quelques éléments importants. D'une part la majorité des anémies macrocytaires sont dues aux maladies chroniques et aux carences vitaminiques. Ce qui rappelle que l'anémie inflammatoire n'est donc pas nécessairement microcytaire en fonction de l'évolutivité du processus. D'autre part les carences vitaminiques représentent dans cette étude la deuxième cause, mais ne doivent pas faire négliger les possibles causes médullaires qui représentent une prévalence presque aussi importante. Cela renvoie à la question

débatue entre spécialistes concernant la nécessité du myélogramme en première intention en cas de macrocytose, quelque soit le statut vitaminique pour éliminer une cause hématologique associée. Enfin, bien qu'anecdotiques dans cette étude, les carences martiales peuvent pour des raisons de multifactorialité être associées à une anémie non microcytaire ce qui peut faire discuter un dosage systématique de la ferritine dans un contexte d'anémie quelque soit le VGM [10].

3. Prise en charge des anémies rencontrées en médecine générale

a) Traitement médical des anémies

Concernant la carence martiale, il est aujourd'hui consensuellement accepté qu'il faut la traiter par une prise par voie orale de 100-200 mg de fer élément par jour sous forme de sels ferreux [11]. Les effets indésirables digestifs sont souvent une limite au traitement et pour cela des conseils existent comme de majorer progressivement les doses sur quelques jours, de fragmenter les doses dans la journée, ou encore de l'associer à la prise des repas malgré une moins bonne absorption. Cet élément parfois sous-estimé doit nous rappeler qu'une supplémentation martiale non appropriée peut être relativement délétère pour le patient principalement en terme de tolérance mais également de surcharge martiale à la fois chronique lors d'une prise prolongée, en réalité limitée au secteur endothélial donc peu parlante cliniquement [12], mais aussi aiguë et dans ce cas à l'origine de tableaux plus sévères. En effet, à partir de 20 mg/kg

des troubles digestifs graves, des hémorragies digestives, des troubles de la coagulation peuvent se déclarer. Ainsi cette prescription devrait être systématiquement justifiée par une carence vraie, diagnostiquée sur un dosage.

Concernant les autres carences, la supplémentation en folates et vitamine B12 est parfois initiée sans exploration exhaustive initiale. Cela engage certains risques théoriques puisque la supplémentation en folates peut par exemple aggraver une carence en B12 associée et non supplémentée [13]. Ainsi la nécessité d'un diagnostic précis du mécanisme étiologique de l'anémie semble avoir un impact direct sur la prise en charge par le médecin généraliste.

La question plus spécialisée de la supplémentation en époétine alfa (EPO) dépasse le cadre habituel de la médecine générale car sa prescription initiale est hospitalière ou faite par un médecin de service de dialyse à domicile. Mais son renouvellement pouvant être fait par le généraliste et la multiplication de ses usages en font un médicament important à connaître du praticien. L'indication initiale de l'EPO est l'anémie de l'insuffisant rénal chronique avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, symptomatique, avec pour objectif un taux de 12 g/dl maximum. Ce traitement est prescrit par voie sous-cutanée le plus souvent [14]. Mais son second usage, parfois moins connu, concerne les patients atteints de pathologies malignes sous chimiothérapie, voire ceux suivis pour une anémie symptomatique secondaire à un syndrome myélodysplasique primitif à risque faible ou intermédiaire [15, 16].

b) Situations d'urgence et recours à la transfusion

Nous sortons du cadre précis de la médecine générale pour décrire les situations urgentes ou sévères nécessitant de discuter le recours aux services hospitaliers ou services d'urgences. La difficulté de fixer un seuil s'explique par les différences de tolérance induite par la vitesse d'installation et le terrain sous-jacent. Le taux nécessitant une évaluation urgente est classiquement fixé à 6 g/dl par la plupart des auteurs mais rappelons-le, il dépend en réalité de la tolérance [17]. Des recommandations récentes ont précisé les seuils d'hémoglobine relevant d'une prise en charge transfusionnelle. Dans les situations de gravité nécessitant une prise en charge en réanimation, le seuil de 7 g/dl est retenu comme une indication à une transfusion en cas d'anémie aiguë pour des patients sans antécédent majeur. La transfusion en cas d'insuffisance coronarienne aiguë concomitante est nécessaire pour obtenir un seuil de 10 g/dl [18]. En contexte d'anesthésie réanimation les indications sont un peu plus larges avec un seuil de 10 g/dl en cas de cardiopathie bêta-bloquée ou de mauvaise tolérance. En hématologie, le seuil de 8 g/dl est retenu pour les patients en situation d'insuffisance médullaire par aplasie ou en cas de myélodysplasie ou d'hémopathie, avec un second seuil ramené à 10 g/dl en cas de symptômes cardiovasculaires secondaires. En gériatrie, chez les patients de plus de 80 ans le seuil de 7 g/dl est celui retenu habituellement, il est toujours nuancé par la présence d'insuffisance cardiaque ou coronaire (seuil à 8 g/dl) ou de mauvaise tolérance clinique (seuil à 10 g/dl).

B. Pratiques en médecine générale

1. Travaux préalables

Plusieurs thèses se sont déjà intéressées ces dernières années, non seulement à la manière dont les médecins généralistes exploraient ou non les anémies mais également à des solutions pour rationaliser la démarche diagnostique avec la proposition d'outils et d'algorithmes.

Le travail du Dr Véronique Dubayle en 2002 à la Faculté de Médecine de l'Université de Nice a observé de manière prospective la prise en charge initiale des anémies en médecine générale [19] et est à l'origine de plusieurs autres travaux ultérieurs. Son hypothèse de départ était que les médecins généralistes suivaient peu les recommandations des collèges d'experts et de spécialistes concernant les conduites à tenir dans l'exploration des anémies. Elle a pour cela suivi 45 généralistes de manière prospective en incluant les anémies découvertes sur 6 mois chez les sujets de plus de 15 ans, en excluant les femmes enceintes et les sujets à peau noire. Ses résultats ont montré à la fois des "erreurs" d'exploration et de diagnostic, avec à peu près seulement la moitié des diagnostics étiologiques posés qui s'avéraient exacts, et des écarts importants entre leurs pratiques et celles classiquement proposées par les références sur la question. En effet, son étude a l'originalité de mettre en évidence qu'aucun des 45 praticiens ne respectait le gold standard. L'autre suggestion intéressante proposée par son auteur est l'idée d'une inadéquation des stratégies théoriques recommandées à la pratique de la médecine générale. La première illustration de cette spécificité est que sur ces 139 cas d'anémie relevés 26% n'étaient tout simplement pas explorés. L'étude

quantitative ne s'est cependant pas intéressée aux raisons et contraintes expliquant ces données mais soutient l'hypothèse d'une place importante donnée à la subjectivité et au sens clinique du praticien. Il est important de rappeler que cette étude était prospective, ce qui fait que le généraliste participant avait conscience de la réalisation d'un travail sur les anémies. On peut donc déduire que cette attitude est raisonnée et assumée.

Dans la continuité de cette étude, le travail du Dr Subervie en 2014 s'est intéressé à l'intérêt d'un algorithme construit par les médecins généralistes destiné à leur propre pratique [20]. Pour cela elle a mené une étude observationnelle prospective chez 40 généralistes afin d'évaluer un outil d'aide diagnostique des anémies en accord avec les données de la science mais également applicable à la pratique et acceptable par les généralistes. Un intérêt pour l'outil a été mis en évidence chez les médecins interrogés avec globalement une utilisation facile et une opinion favorable. L'outil a l'originalité d'avoir été construit en fonction de leurs contraintes mais possède une limite majeure d'être non validé et non rationalisé sur des niveaux de preuve élevés.

Ainsi il nous semble nécessaire à ce jour d'objectiver les écarts de pratiques et d'en expliquer les raisons afin de mieux comprendre les limites d'explorations pour y trouver si nécessaire des réponses adaptées.

2. Recommandations formulées sur la conduite à tenir devant une anémie

Les instances compétentes ont émis certaines recommandations pour les généralistes mais celles-ci sont chaque fois destinées à un seul profil d'anémie spécifique ce qui exige que le praticien soit déjà orienté dans son exploration.

En 2010, la HAS a clarifié ses recommandations pour l'exploration d'une carence martiale devant laquelle il est conseillé de doser en première intention la ferritine [5]. Le contexte est celui d'une anémie microcytaire définie par un VGM inférieur à 80 fl. Elle revient également sur les situations de faux négatifs avec des élévations secondaires de la ferritine en cas d'état inflammatoire, de maladie rénale chronique ou d'affection maligne où il convient alors, en seconde intention, de doser le fer sérique et la transferrine pour calculer le coefficient de saturation de la transferrine en fer (CST) théoriquement à jeun. Ce dosage peut également être biaisé par une cytolyse hépatique ou musculaire, un diabète mal équilibré, un éthylisme chronique ou aigu, ou encore une hyperthyroïdie. La HAS recommande de privilégier un dosage à distance de toute inflammation, et reste ambiguë sur l'indication à doser systématiquement un marqueur inflammatoire en complément de la ferritine. Dans le contenu du rapport initial d'évaluation, quelques données supplémentaires sont cependant intéressantes à noter. Par exemple, l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale (ANDEM) a émis en 1996 des recommandations pour le diagnostic d'une carence martiale : d'une part, que le dosage des réticulocytes ne doit pas être demandé devant une carence martiale, car il est non contributif à l'évaluation et fluctuant selon les

phases, d'autre part, le myélogramme et l'électrophorèse de l'hémoglobine n'interviennent qu'en deuxième ligne d'exploration.

Le second cadre d'anémie encadré par des recommandations de l'HAS est celui des anémies hémolytiques auto immunes (AHAI). En effet un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) émis par l'HAS a été actualisé en 2017 [21]. Ce plan de soin reprend toutes les étapes du diagnostic et encadre la démarche initiale à suivre face à une situation de suspicion d'AHAJ. La présentation clinique est théoriquement repérable sous deux formes, soit un tableau aiguë (hémolyse intra-vasculaire) avec fièvre, frissons, douleurs lombaires, urines foncées et ictère, soit un tableau chronique (hémolyse intra-tissulaire) avec les signes anémiques habituels associés à un subictère plutôt conjonctival et parfois une splénomégalie. La sensibilité de ces signes reste cependant discutable en pratique quotidienne de consultation et, ainsi, cette recommandation s'écarte quelque peu de la situation la plus fréquente où le généraliste n'a aucune autre piste diagnostique que la numération. Mais supposons que, même si la clinique n'apporte pas d'argument, les examens de première intention conseillés pour identifier ou éliminer une AHAJ sont le dosage des réticulocytes afin de détecter le profil régénératif, et les marqueurs biologiques de l'hémolyse que sont : la bilirubine non conjuguée, les LDH, et le taux d'haptoglobine qui serait le plus sensible d'après les études. Le frottis sanguin à la recherche de schizocytes en particulier pourra être demandé sans attendre la confirmation de l'hémolyse du fait de son faible coût et de la gravité des pathologies qu'il recherche, comme une microangiopathie thrombotique, en revanche le test direct à l'antiglobuline (TDA) est à réserver aux cas d'hémolyse confirmés, en deuxième intention. Plus rarement, il peut être demandé la recherche d'hémoglobinurie ou hémossidérinurie en cas d'hémolyse intravasculaire marquée.

C. Synthèse des références sur les stratégies d'explorations recommandées par les Collèges d'experts

1. Conduite à tenir devant la découverte d'une anémie sur l'hémogramme

D'après les différentes sources et auteurs on peut distinguer classiquement différents profils d'anémie sur une première numération. Pour cela la classification traditionnellement proposée se fait à partir du VGM et des réticulocytes [17], ce qui permet de décrire trois grandes classes d'anémie : les microcytaires avec un VGM inférieur à 80 fL, les non microcytaires (macro et normocytaires) arégénératives avec VGM respectivement supérieur à 80 fl ou à 100 fl, et des réticulocytes inférieurs à 150 G/L, et les non microcytaires (macro et normocytaires) régénératives avec un VGM supérieur à 80 fl et des réticulocytes supérieurs à 150 G/L.

En pratique, la stratégie d'exploration proposée en première intention entre normo et macrocytaire est sensiblement la même, bien que le caractère macrocytaire apporte une spécificité étiologique non négligeable. En effet, la macrocytose peut être un argument en faveur de causes vitaminiques, d'un éthyisme chronique ou de causes médullaires contrairement à la cirrhose, l'insuffisance rénale, l'inflammation ou l'hypothyroïdie qui

provoquent classiquement des élévations modérées du VGM alors inférieur à 105 fl [22]. Les valeurs normales du VGM sont variables en fonction des auteurs mais nous retiendrons les valeurs du collège d'hématologie qui rapporte un VGM normal entre 82 et 98 fl et donc des seuils de 80 et 100 fl pour définir microcytaire et macrocytaire [23].

Les réticulocytes sont le deuxième élément essentiel à l'exploration de l'anémie. La limite à leur intégration à l'algorithme en pratique in vivo, est qu'ils sont selon les laboratoires parfois dosés dès la première numération révélant l'anémie. Cette attitude non systématique fait que l'anémie est parfois définie initialement par son caractère régénératif ou non, mais que cela n'est pas la règle, et qu'il convient donc d'adapter l'algorithme théorique aux situations où le praticien n'a pas de chiffre de réticulocytes initial. En effet, en l'absence d'un dosage initial se pose la question de la faisabilité d'un bilan intermédiaire limité aux réticulocytes pour rationaliser les explorations de l'anémie. Leur taux normal est évalué entre 25 et 100 G/L, mais en l'absence de référence consensuelle étant donné que les réticulocytes sont à interpréter au regard du taux d'hémoglobine, nous retiendrons le taux proposé par le Collège d'Hématologie de 150 G/L de réticulocytes pour distinguer une cause centrale avec défaut de production (<150 G/L) d'une cause périphérique (>150 G/L) en cas de perte ou destruction des hématies. A noter cependant que le dosage des réticulocytes est inutile devant une anémie microcytaire hypochrome car leur taux est variable en fonction du stade de la carence martiale et n'apporte donc pas d'information utile à l'exploration [24]. Par ailleurs il convient également de vérifier les autres lignées et en particulier le taux de plaquettes et de neutrophiles, qui en cas baisse concomitante, s'intègre dans le cadre des bi ou pan cytopénies. Un autre paramètre souvent moins exploité est la concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine (CCMH) qui correspond à la concentration

moyenne en hémoglobine par hématie et est normalement entre 32 et 36 g/dl, ce qui permet de définir l'hypochromie en dessous de 32 g/dl [25]. L'hypochromie reflète une anomalie de la biosynthèse de l'hémoglobine, la plupart du temps secondaire à une carence martiale mais également parfois à une thalassémie.

Ainsi, nous pouvons résumer qu'une numération simple initiale permet de distinguer deux cadres d'anémie : microcytaire et non microcytaire, et que le dosage des réticulocytes définit le caractère régénératif, permettant la bonne orientation des explorations.

2. Les anémies microcytaires

Concernant les anémies microcytaires les données sont plutôt consensuelles. Les causes étant majoritairement ferriprives et inflammatoires, il convient en premier lieu de rechercher ses deux étiologies avec un dosage simple de la ferritine d'après les recommandations de la HAS [5]. Cependant, la ferritine est augmentée dans certains états inflammatoires, ce qui en fait une limite d'utilisation importante. Un marqueur inflammatoire type protéine C réactive (CRP) peut donc être associé au dosage de la ferritine, à la discrétion du praticien dès le bilan initial ou dans un second temps, devant une ferritine normale malgré une forte suspicion [26]. Concernant le marqueur inflammatoire la tendance actuelle est en faveur d'un dosage de la CRP qui semble plus pertinent du fait de nombreux autres facteurs d'augmentation de la VS, dont l'anémie.

Dans les situations d'inflammation chronique et de non interprétabilité de la ferritine les recommandations actuelles sont en faveur d'un dosage du coefficient de saturation de la transferrine, par le ratio fer sérique sur capacité totale de fixation de la transferrine. Celui-ci se retrouve très abaissé du fait de la production importante de transferrine comme transporteur pour compenser la baisse du fer sérique libre en situation de carence martiale. A noter que ces dosages sont à réaliser de préférence le matin à jeun du fait de certaines variations nyctémérales [5].

Une autre approche pourrait consister à doser les récepteurs solubles de la transferrine. Ce marqueur controversé dans les publications françaises est pourtant mis en avant par l'OMS qui le recommande comme examen de première intention dans l'exploration d'une carence en fer. Sa concentration plasmatique étant étroitement corrélée au nombre de récepteurs membranaires et à l'activité érythropoïétique, son taux est a priori plus indépendant du contexte inflammatoire ou d'une pathologie hépatique, ce qui en ferait un marqueur fiable des réserves en fer [27]. De nombreuses études ont analysé son intérêt dans les situations de maladies chroniques pour distinguer une anémie secondaire à l'état pathologique d'une carence martiale, mais les résultats semblent peu concordants dans les études et très hétérogènes en terme de sensibilité et spécificité [28]. Leurs taux sont également augmentés en cas d'hémolyse ou d'érythropoïèse inefficace (carence vitaminique ou thalassémie par exemple). Il a également été proposé pour les situations d'anémie mixte d'analyser le ratio du taux de récepteurs solubles sur la ferritine pour distinguer de manière plus précise une anémie inflammatoire pure d'une anémie mixte. Tous ces résultats restent cependant insuffisants avec un faible niveau de preuve, et du fait de son coût élevé, son dosage n'est pas recommandé en routine à ce jour.

L'électrophorèse de l'hémoglobine est un examen à réserver en seconde intention devant l'hypothèse d'une pathologie de l'hémoglobine comme une thalassémie. Un VGM souvent plus bas qu'attendu peut en être un signe prédictif.

3. Les anémies régénératives

Dans ce cadre, nous retenons les anémies avec un VGM supérieur à 80 fl et des réticulocytes supérieurs à 150 G/L, puisque, par définition, le dosage des réticulocytes doit être restreint à l'exploration des anémies normo et macrocytaires. Certains auteurs choisissent le seuil de 120 G/L de réticulocytes mais nous retiendrons le taux proposé par le collège d'Hématologie de 150 G/L. A noter que leur taux n'augmente qu'après quelques jours d'évolution [2]. Cette situation correspond à une anémie périphérique avec régénération médullaire. On peut citer les causes principales : l'hémolyse, l'hémorragie aiguë et la régénération médullaire qui peut être secondaire à une chimiothérapie par exemple.

S'il n'existe pas de saignement extériorisé, la première situation à éliminer cliniquement, il convient de doser les marqueurs biologiques d'hémolyse avec la recherche d'une élévation de la bilirubine libre dont la sensibilité est de 70%, des LDH dont la sensibilité est proche de 80%, et un effondrement de l'haptoglobine, la plus sensible, présent dans près de 100% des cas en dehors des états inflammatoires. Dans le bilan d'hémolyse l'orosomucoïde peut également trouver sa place pour interpréter l'haptoglobine en contexte inflammatoire [29]. Il convient de demander de manière synchrone un frottis

sanguin à la recherche de schizocytes ou d'autres anomalies cytologiques pour éliminer des étiologies urgentes à diagnostiquer, même si, à ce stade, l'hémolyse n'est pas affirmée. Pour ce qui est du test direct à l'anti globuline, il est indiqué en deuxième intention dans l'exploration d'une hémolyse objectivée [21]. De plus la HAS précise qu'une prise en charge spécialisée voire une hospitalisation rapide en fonction de la tolérance doit être envisagée devant une anémie hémolytique, ce qui fait que ses examens ne sont pas d'application courante en médecine générale et dépassent le cadre de l'exploration initiale. Pour soutenir cette attitude, d'après les avis émis par les généralistes sur la prise en charge des anémies, un avis spécialisé doit être demandé dès mise en évidence de l'hémolyse [30].

4. Les anémies non microcytaires arégénératives

Ce cadre est classiquement distingué en deux sous groupes les anémies normocytaires avec un VGM entre 80 et 100 fl et les macrocytaires avec un VGM supérieur à 100 fl. L'objectif de notre étude étant d'identifier les stratégies d'exploration en médecine générale, nous réunirons les mêmes dosages dans l'algorithme pour ces deux sous-groupes mais décrirons leurs résultats séparément dans l'hypothèse de difficultés spécifiques.

D'après les recommandations, il convient en première intention de rechercher un syndrome inflammatoire, avec une CRP et éventuellement une vitesse de sédimentation ou un fibrinogène [31], une atteinte hépatique avec des γ GT, une insuffisance rénale avec une créatinine, une pathologie endocrinienne avec une TSH voire un dosage du

cortisol, et une gammopathie par une électrophorèse des protides [32]. Les gammopathies monoclonales induisent une anémie par deux mécanismes : le défaut de synthèse centrale et l'hémodilution aggravant l'anémie.

Le caractère arégénératif signe un défaut de production centrale ce qui fait du myélogramme un élément important dans la poursuite des explorations. Ainsi, le généraliste est potentiellement amené à adresser le patient à l'hématologue ou à l'interniste pour discuter l'indication de ce geste en fonction des résultats du bilan initial.

Malgré une proposition de bilan identique, le caractère macrocytaire peut parfois orienter vers des causes plus spécifiques mais qui, dans la pratique, ont un impact limité puisque le bilan recommandé est similaire dans les deux cas, du fait, entre autres, de la possibilité de carence mixte [33]. Nous en indiquons cependant les nuances afin de mieux comprendre les éventuels écarts de pratiques. La macrocytose est définie comme modérée si le VGM est inférieur à 105 fl et sévère au-dessus de ce chiffre. Dans le cas des macrocytoses modérées, les causes les plus fréquentes sont relativement superposables aux normocytaires avec l'insuffisance thyroïdienne, les hépatopathies, les médicaments perturbant la synthèse de l'ADN et les syndromes myélodysplasiques. Les macrocytoses intenses sont, elles, plus souvent retrouvées dans les anémies mégalo-blastiques par carence vitaminique en B12 ou folates et dans l'éthylisme chronique [34].

La question des dosages vitaminiques pose un certain problème puisque de nombreuses sources, dont la Société Française d'Hématologie, proposent qu'un myélogramme soit systématiquement réalisé après élimination d'une hypothyroïdie,

cirrhose, insuffisance rénale ou pathologie endocrinienne. En effet, du fait de la fréquence des syndromes myélodysplasique et autres atteintes médullaires, le myélogramme est mis au premier plan des examens nécessaires devant une cytopénie non clairement expliquée [35]. Cette recommandation est discutable pour deux raisons : le myélogramme nécessite le plus souvent un recours au milieu hospitalier et certains auteurs proposent d'éliminer une carence vitaminique avant d'y avoir recours. La difficulté à préciser la place du myélogramme dans la démarche exploratrice relève alors en partie d'une question éthique intégrant le risque de retard diagnostique et la proposition d'examens invasifs alors qu'un autre diagnostic alternatif est crédible. Nous pouvons retenir de la somme des recommandations sur la question, qu'en médecine générale ambulatoire, il semble légitime de doser en première intention les vitamines et de supplémenter une éventuelle carence. Le myélogramme s'imposera en cas d'anémie non corrigée par la supplémentation [33, 34, 35, 36]. Et comme le rappelle la présentation sur le sujet au congrès de Médecine Générale de 2013, l'anémie reste le premier motif d'orientation vers l'hématologue, ce qui semble indiquer une certaine sensibilité des généralistes à ce sujet [26].

5. Les cas particuliers

La prise en charge de l'anémie du patient insuffisant rénal chronique est détaillée de manière très précise par les plans de soins de la HAS. Un bilan systématique est nécessaire pour éliminer une cause associée [37]. Le seuil proposé par la HAS pour considérer l'anémie, dans son rapport de 2012, est de 12 g/dl chez la femme et 13,5 g/dl chez l'homme. Elle recommande dans ces cas là, un dosage de la ferritine et un calcul

du coefficient de saturation de la transferrine. Dans un second temps en fonction du tableau clinico-biologique il peut être prescrit un dosage de la vitamine B12 et des folates, une CRP, une électrophorèse des protéides. Le myélogramme est également à discuter selon les cas, ce qui sous-entend que le diagnostic d'anémie secondaire à l'insuffisance rénale pure nécessite d'avoir éliminé les autres hypothèses. Les agents stimulants de l'érythropoïétine ne sont indiqués que dans des situations d'anémie à moins de 10 g/dl, et la carence en fer doit être traitée avec comme objectif une ferritinémie supérieure à 100 µg/l [38]. L'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) en 2005 proposait une exploration en dessous de 11.5 g/dl chez la femme et de 13.5 g/dl chez l'homme voir de 12 g/dl chez l'homme de plus de 70 ans [39]. Elle préconisait à cette époque, dès la première intention, d'ajouter systématiquement au bilan martial, le dosage d'une CRP, une TSH et de rechercher une gammopathie monoclonale, ce qui montre que la tendance dans ce cas particulier est à l'exploration plus personnalisée en fonction des patients, à la discrétion des praticiens.

Chez le patient atteint de cancer l'association francophone de soins oncologiques de support (AFSOS) propose devant une anémie un bilan minimal, avec un bilan martial associant ferritinémie et coefficient de saturation de la transferrine (CST) [40]. Cette proposition va pourtant à l'encontre des recommandations qui préconisent l'un ou l'autre des dosages, et plutôt le coefficient de saturation de la transferrine en contexte oncologique. Les autres marqueurs biologiques sont toujours à adapter au contexte. En réalité, l'association ferritine et CST, permet d'après les auteurs une distinction entre plusieurs tableaux cliniques. Une carence martiale vraie se présente avec une ferritinémie basse et une élévation du CST alors qu'une carence martiale "fonctionnelle" due au contexte inflammatoire se présente avec une élévation de la ferritine et un CST

légèrement abaissé ou normal. La transferrine serait normale ou légèrement abaissée en cas de carence martiale fonctionnelle associée à l'inflammation, contrairement à la situation d'anémie purement inflammatoire qui se caractérise par une transferrine très abaissée.

6. Situation du sujet âgé

On considère que la prévalence de l'anémie est de 10% chez les plus de 70 ans. Les seuils d'hémoglobine ne sont pas modifiés avec l'âge, et il n'existe pas d'anémie physiologique. Cette catégorie de patient est à distinguer par sa plus grande fragilité et donc par une morbidité plus importante. Ainsi, c'est la tolérance qui est surtout évaluée et qui incite le plus souvent le praticien à réaliser un bilan étiologique [41].

En terme d'étiologie, la cause principale est vitaminique avec un peu plus d'un tiers de carence en B12 et folates, en seconde position viennent les maladies chroniques qui sont responsables d'un peu moins d'un tiers des anémies (maladie rénale, maladie inflammatoire...) [42]. Ainsi les causes ne diffèrent pas chez le sujet âgé, seules leurs répartitions et fréquences se modifient avec l'âge.

Devant une anémie macrocytaire arégénérative, le collège de Gériatrie propose chez cette population un dosage des folates et B12 avant d'avoir recours au myélogramme s'il n'y a pas de carence. Il met en évidence alors volontiers, un syndrome myélodysplasique ou une hémopathie, fréquentes dans cette classe d'âge et plutôt sous-estimées [43].

7. “Gold standard” théorique d’exploration à proposer en première intention

D’après l’ensemble de ces données et recommandations, nous proposons ici un gold standard construit sur ces références. C’est à partir de ce schéma d’exploration synthétisant les recommandations des spécialistes en hématologie et médecine interne que nous discuterons les pratiques quotidiennes des généralistes.

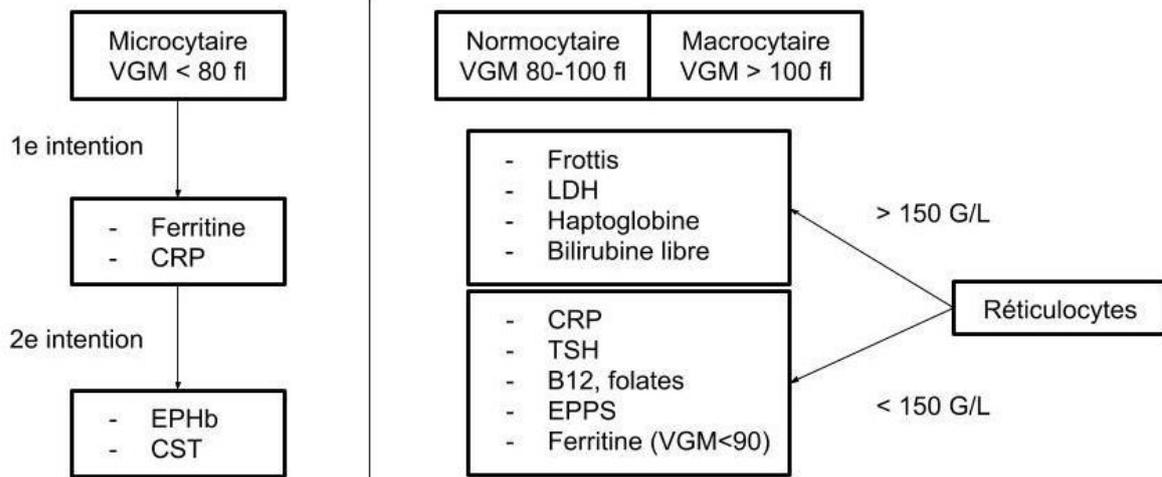
La principale difficulté à la construction de cet algorithme est de prendre en compte le mode d’exercice du généraliste. Le délai de nouvelle consultation pose un problème majeur en particulier concernant le dosage des réticulocytes. En effet, chaque nouveau bilan nécessitant potentiellement une consultation, puis une prescription, puis un prélèvement, la perte de chance induite par la fragmentation des bilans et le retard diagnostic doivent être pris en compte. Il n’est donc pas acceptable devant une anémie sans réticulocytes dosés initialement de demander au praticien de réaliser un second bilan avec dosage exclusif des réticulocytes pour avancer dans la démarche. Nous avons donc essayé de construire un algorithme adapté à la pratique courante.

Ainsi, devant une anémie microcytaire avec un VGM inférieur à 80 fl il convient de proposer un dosage de la ferritine éventuellement accompagnée d’une CRP. En seconde intention ou si le contexte est connu comme inflammatoire, le coefficient de saturation de la transferrine est retenu comme un examen également pertinent.

Devant une anémie non microcytaire l'orientation doit théoriquement se faire selon le taux des réticulocytes. Cependant, si ce dosage n'est pas réalisé initialement nous accepterons comme valable l'exploration concomitante d'une anémie régénérative ou arégénérative. Devant une anémie arégénérative nous retenons la nécessité d'un dosage de la CRP, de la TSH, de la ferritine en cas de VGM inférieur à 90 fl, et de l'électrophorèse des protéides sanguins. Le dosage des vitamines B12 et folates reste indiqué en première intention même s'il ne doit pas faire oublier la nécessité d'adresser le patient chez un spécialiste pour discuter du myélogramme selon les cas. Concernant les dosages de la créatinine et des γ GT, compte tenu du design de l'étude, nous ne les retenons pas comme discriminants car ils sont la plupart du temps demandés sur le bilan antérieur ou bien trop couramment connus du généraliste dans le suivi du patient pour analyser si le praticien y porte un intérêt particulier dans le contexte d'anémie. Les anémies régénératives nécessitent de rechercher une hémolyse avec les marqueurs habituels : bilirubine libre, haptoglobine, et LDH. Le frottis sanguin est également un examen de première intention et peut légitimement être demandé avant la confirmation de l'hémolyse. En revanche le test direct à l'antiglobuline sera placé en deuxième intention devant un tableau biologique d'hémolyse confirmé.

Concernant les cas particuliers, les patients insuffisants rénaux chroniques et ceux suivis pour un cancer devraient à minima bénéficier d'un bilan martial pour éliminer une carence associée avant de conclure à une anémie purement en lien avec leur pathologie. Selon les recommandations de la HAS ce bilan devrait être complet et comporter ferritine, fer sérique et transferrine avec calcul du CST.

Concernant les sujets âgés, le bilan est le même que pour les autres patients avec comme éventuelle distinction, une plus grande tendance à différer le myélogramme devant une carence vitaminique.



EPHb : électrophorèse de l'hémoglobine
 CST : coefficient de saturation de la transferrine
 EPPS : électrophorèse des protides sanguins

Tableau 1. Proposition d'algorithme d'exploration devant une anémie

II. MATERIELS ET MÉTHODE

A. Objectif de l'étude

L'objectif de cette étude descriptive rétrospective est d'analyser les stratégies d'explorations des anémies par les généralistes par rapport aux recommandations formulées par les Sociétés d'experts. Cet écart sera discuté au regard de la justification du praticien afin de mieux déterminer la spécificité des pratiques et les contraintes rencontrées en médecine générale devant une anémie.

B. Méthode d'inclusion et population d'étude

Nous avons choisi de nous intéresser à une population de généralistes d'Ile de France. Notre objectif était d'avoir un panel restreint mais hétérogène pour identifier les différentes stratégies de prise en charge des anémies chez les généralistes et de distinguer ainsi des similitudes potentielles.

Pour cela nous avons recruté 10 médecins généralistes de tout âge, maîtres de stage ou non, exerçant en milieu rural ou urbain, en cabinet de groupe ou seul, sans exclure ceux ayant une activité mixte hospitalière, tant qu'ils n'avaient pas de formation complémentaire en hématologie ou médecine interne.

Le recrutement a été réalisé par plusieurs moyens. Tout d'abord, nous avons contacté des médecins par le biais des carnets d'adresse d'Universités (Paris 5 et Paris 7). La

proposition d'inclusion s'est faite par ma sollicitation directe individuelle, par téléphone ou par mail, sans que le praticien n'ait eu à se porter volontaire. D'autres ont été recrutés par relations indirectes d'un tiers, sans qu'il n'y ait de lien direct entre le praticien inclus et l'investigateur, c'est à dire des confrères ou consoeurs de notre cercle de connaissance. Nous n'avons pas procédé à un recrutement anonyme impersonnel par démarchage par mails ou réseaux sociaux pour limiter le taux de refus et ainsi le biais de sélection liés à ceux les plus sûrs d'eux dans le domaine. En recrutant de manière directe le taux d'acceptation obtenu est élevé, un seul a refusé pour cause de difficultés à réunir les examens de biologie. Pour tous les autres des solutions logistiques adaptées leur ont été proposées au cas par cas pour permettre de convaincre le praticien de la faisabilité peu contraignante, quelque soit sa motivation initiale.

La contrainte principale d'inclusion était en effet d'avoir accès à leurs examens de biologie a posteriori. Pour cela il fallait soit que le praticien ait à disposition des biologies papiers conservées, soit qu'il autorise l'accès à son logiciel archivant les biologies de ses patients. Cela était indispensable pour que les cas d'anémie ne soient pas inclus par le généraliste mais bien par nos soins afin de mettre en évidence également les cas d'anémies non identifiés comme tels et donc potentiellement non explorés par le généraliste.

A partir de ces données nous avons analysé les biologies sans pré tri, parmi les plus récentes chronologiquement afin de sélectionner un maximum de biologies récentes pour lesquelles la mémorisation du praticien avait le plus de chance d'être fiable. Nous avons inclus chaque cas d'anémie défini par un taux d'hémoglobine égal ou inférieur à

12,8 g/dl chez l'homme et 11,8 g/dl chez la femme pour en retenir 10 par praticien. Ce choix d'abaisser le seuil théorique de 13 g/dl et 12 g/dl se justifie par un souci de discuter l'attitude face à des cas d'anémies et pour cela nous avons décidé de ne pas retenir les cas limites qui pourraient être considérés comme une variante de la normale et qui nous feraient sous estimer leurs explorations et perdre en significativité.

Les critères de non inclusion étaient l'âge de moins de 18 ans, et la grossesse. Nous avons également dû instaurer des critères d'exclusion qui étaient les patients non suivis au long cours par le praticien (situation de remplacement d'un confrère du cabinet) et ceux ayant des anémies connues et diagnostiquées avant que le praticien soit en charge du dossier ou suivies par un autre spécialiste. Pour cela nous avons prévu 3 cas d'anémie supplémentaires pour finalement en analyser 7 sur les 10, par praticien. C'est ensuite à partir de ces 7 cas que nous avons interrogé le médecin à partir d'un questionnaire. Ce choix restreint de 7 anémies peut paraître faible mais permet d'aller au bout du questionnaire avec le praticien, qui durait en moyenne 30 minutes au total, pour être sûr de garder son adhésion sur l'ensemble des cas et de ne pas avoir à fragmenter l'interrogatoire.

C. Recueil des données

L'interrogatoire des praticiens s'est déroulé soit par téléphone pour deux des praticiens, soit en ma présence lors d'un entretien direct pour les cinq autres. Dans aucun cas le praticien ne disposait du questionnaire d'interrogatoire à l'avance et il ne disposait pas de temps à l'avance pour réfléchir aux réponses puisque l'entretien était spontané, limité

dans le temps et appuyé par le recueil des informations dans le dossier patient à ma disposition.

Le questionnaire proposé s'appliquait de manière consécutive pour chacun des cas d'anémie.

La première question interroge sur les examens biologiques uniquement prescrits pour l'exploration de l'anémie découverte. Si jamais l'anémie avait été découverte sur une biologie précédente à celle retenue nous revenions sur la période de la découverte de l'anémie pour recueillir les premiers examens prescrits à cette occasion. Pour répondre à cette question le praticien et l'investigateur avaient accès au dossier du patient et dans le meilleur des cas nous avons pu objectiver dans les biologies ultérieures la conduite tenue.

La seconde est destinée à ceux ayant répondu qu'aucun examen n'avait été prescrit afin d'en comprendre les raisons.

La troisième porte sur le diagnostic étiologique retenu avec la possibilité de répondre qu'aucun diagnostic n'était retenu ou que l'anémie n'était pas significative donc non considérée comme une anémie.

Et la dernière question s'intéresse à la conduite tenue en terme de prise en charge que ce soit au niveau de l'orientation ou du traitement.

Examens biologiques prescrits en 1 ^e intention devant la découverte de l'anémie	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun - Ferritine - CST - Autre marqueur du fer : lequel ? - Electrophorèse de l'hémoglobine - CRP - Électrophorèse des protides sanguins - Vitamine B12 - Folates - TSH - Frottis sanguin - Réticulocytes - Haptoglobine - Bilirubine - LDH - Test à l'antiglobuline direct - Autre : à préciser
Justification si aucun examen prescrit	<ul style="list-style-type: none"> - Non significative (pas d'anémie) - Patient adressé : à préciser - Étiologie évidente ne nécessitant pas d'examen - Pas le motif d'intérêt de la consultation - Pas le temps lors de cette consultation - Non connaissance des examens à prescrire - Autre : à préciser
Diagnostic retenu	<ul style="list-style-type: none"> - Non significative (pas d'anémie) - Pas d'étiologie retenue - Saignement digestif - Saignement gynécologique - Saignement autre - Inflammation : à préciser - Maladie chronique : à préciser - Ethylisme chronique - Carence en B12 - Carence en folates - Défaut d'apport : à préciser - Insuffisance rénale chronique - Hypothyroïdie - Hémopathie - Hémolyse - Pathologie de l'hémoglobine : à préciser - Atteinte hépatique : à préciser - Hypersplénisme - Autre : à préciser
Stratégie de prise en charge	<ul style="list-style-type: none"> - Surveillance : à préciser - Traitement : à préciser - Recours au spécialiste - Recours aux urgence - Pas de prise en charge spécifique - Autre : à préciser

Tableau 2 : questionnaire proposé pour chaque cas d'anémie

Dans un second temps un deuxième questionnaire de deux questions semi ouvertes interrogeait sur la stratégie générale d'exploration des anémies.

La première question portait sur l'impact du taux d'hémoglobine et de la profondeur de l'anémie sur la stratégie ou le recours au milieu hospitalier.

La deuxième sur l'usage déclaratif d'une stratégie d'exploration standardisée et systématique en fonction du profil de l'anémie normocytaire ou microcytaire. A savoir, est ce que le praticien pense suivre une démarche systématique et stéréotypée définie.

Retenez vous un seuil d'hémoglobine pour lequel vous débutez les explorations systématique ou pour lequel vous adressez le patient (service d'urgences ou spécialiste) ?	<ul style="list-style-type: none">- Si oui : lequel ?- Non
Avez vous un stratégie d'exploration systématique en fonction des profil ?	<ul style="list-style-type: none">- Si oui : laquelle ?- Non

Tableau 3 : questionnaire sur la prise en charge générale face à une anémie

Durant cet entretien, tous les praticiens ont argumenté leur démarche et justifié leur attitude. Ces éléments d'entretien libre que nous avons colligés et retenus pour la discussion ont servis de base à la meilleure compréhension des pratiques.

III. RÉSULTATS

Nous avons recruté 10 praticiens comme prévu dans le protocole (Tableau 4).

Sexe	Localisation	Mode d'activité	Source de données
Homme	Vanves (92)	Libéral, cabinet, maître de stage (interne)	Biologies papiers
Homme	Vanves (92)	Libéral, cabinet	Biologies papiers
Femme	Vanves (92)	Libéral, cabinet	Biologies papiers
Homme	Paris 11e (75)	Libéral, cabinet	Logiciel informatique
Femme	Paris 11e (75)	Libéral, cabinet,	Logiciel informatique
Homme	Paris 9e (75)	Libéral, cabinet, maître de stage (interne)	Biologies papiers
Femme	Paris 15e (75)	Libéral, cabinet (remplacements)	Biologies papiers
Femme	Paris 20e (75)	Libéral, cabinet	Informatique
Femme	Paris 20e (75)	Libéral, cabinet, maître de stage (interne)	Informatique
Femme	Paris 12e (75)	Libéral, cabinet	Biologies papiers

Tableau 4 : caractéristiques des médecins recrutés

Toutes les inclusions ont été faites rétrospectivement et de manière objective en dehors de toute interprétation du généraliste interrogé, puisque les anémies étaient relevées à partir l'examen neutre des numérations.

Nous avons relevés 100 cas d'anémies mais interrogé les praticiens sur 70 cas, soit 7 par médecin comme prévu dans le protocole. Parmi ces 70 anémies, 22,86% sont

microcytaires, 67,14 % normocytaires et 10% macrocytaires. L'analyse en pourcentage des dosages prescrits sont décrits selon le VGM (tableau 5).

A. Résultats concernant la prise en charge des anémies microcytaires

L'échantillon des anémies microcytaires est représenté par 75% de femmes. L'âge moyen des patients est de 58,8 ans et le taux d'hémoglobine moyen est de 10,02 g/dl avec une médiane à 10.35 g/dl. Le VGM moyen dans cette catégorie est de 72.5 fl.

En terme d'exploration biologique de ces anémies microcytaires nous relevons 93,75% d'écart aux recommandations. Ces écarts sont majoritairement en faveur d'une sous exploration globale et non d'une prescription en excès. Ainsi, seuls 6,25% des cas sont explorés selon l'algorithme, c'est à dire avec un dosage de la ferritine plus ou moins un marqueur inflammatoire (tableau 5).

A noter que le couple CRP ferritine classiquement attendu n'est jamais prescrit isolement. Les résultats mettent en évidence qu'à partir du moment où un dosage de la CRP est demandé, d'autres examens sont systématiquement associés avec un bilan plus large. Ainsi dans 50% des cas le couple ferritine CRP est dosé mais de manière associée à d'autres dosages, comme le taux des réticulocytes, la TSH ou le bilan vitaminique. A noter que les réticulocytes sont demandés dans 18.75% des cas.

Concernant le bilan martial, l'étude ne relève aucun dosage des récepteurs solubles de la transferrine, et un seul dosage du coefficient de saturation de la transferrine en première intention sans que cela soit justifié par le contexte.

Par ailleurs, l'analyse met en évidence que 25% de ces anémies ne sont simplement pas explorées. Les causes avancées sont pour la moitié, la présence d'une cause évidente suspectée, avec en premier lieu une hypothèse inflammatoire ou un manque d'apport "alimentaire", et l'autre moitié n'est pas explorée car considérée comme non significative et/ou ne concerne pas le motif de consultation. Ainsi si on restreint cet échantillon aux anémies explorées, 8.3% le sont selon les recommandations avec un dosage de la ferritine.

La question portant sur l'étiologie retenue révèle 56.25% de carence martiale, dont presque la moitié d'entre elles sans étiologie évidente de saignement mais dans ce cas le patient est facilement adressé chez le gynécologue ou le gastroentérologue. La carence d'apport et les causes inflammatoires sont retenues chacune dans 12.5% des cas (Tableau 6). Pour le défaut d'apport le diagnostic est à chaque fois posé sans argumentation bio-clinique, mais sur l'hypothèse que le patient serait en difficulté pour se nourrir et atteindre les apports nutritionnels recommandés. Lors d'une suspicion de cause inflammatoire, la plupart des patients bénéficient alors d'une exploration d'altération de l'état général avec un bilan large, ou sont directement adressés au milieu hospitalier selon le contexte.

B. Résultats concernant la prise en charge des anémies normocytaires

L'échantillon des anémies normocytaires est également représenté par une majorité de femmes, soit 68 % des cas, et l'âge moyen est dans ce groupe de 64,04 ans. Le taux d'hémoglobine moyen est de 11.23 g/dl avec une médiane à 11.1 g/dl, le VGM moyen est de 89.34 fl.

Dans cet échantillon nos résultats mettent en évidence 100% d'écart aux recommandations. Aucune anémie n'a été explorée selon l'algorithme théorique. Ces écarts sont majoritairement en faveur d'une sous exploration globale et non d'une prescription en excès. Nous avons analysé cet écart, selon le bras d'exploration du gold standard, en différenciant les anémies avec un taux de réticulocytes initial pour lesquelles nous étions restrictifs sur le bilan (recherche d'hémolyse en cas de profil régénératif ou des autres causes si non régénératif), et les anémies sans dosage de réticulocytes pour lesquelles nous attendions une exploration des deux bras de l'algorithme conjointement (profil régénératif ou non) (Tableau 5).

Parmi les cas explorés biologiquement un dosage explicite des réticulocytes est demandé dans 32.25% des cas. Aucun bilan d'hémolyse n'a été demandé, même en l'absence de connaissance du taux de réticulocytes. A noter que notre échantillon ne contenait a posteriori aucun cas d'anémie régénérative.

Concernant la décision de réaliser des examens, 34.04% des cas n'ont pas été explorés. Dans la moitié des cas parce que le praticien y voyait une cause évidente ne nécessitant pas d'être confirmée par des examens biologiques. Dans les autres situations, soit il ne s'agissait pas du motif de consultation, soit l'anémie n'était pas considérée comme significative. A noter cependant que les anémies considérées comme non significatives concernent des taux d'hémoglobine entre 11g/dl et 11.5 g/dl chez les femmes, et 12.2 g/dl à 12.6 g/dl chez les hommes. Il s'agit donc d'anémies "légères" selon les termes de l'OMS.

Parmi les cas explorés biologiquement, la recherche d'une carence martiale par le dosage de la ferritine est l'examen le plus demandé puisque prescrit chez 90.38% des patients. Dans la majorité des cas, sa prescription concerne des femmes jeunes chez qui une cause gynécologique est suspectée et dans ces cas le VGM est dans plus de la moitié des cas inférieur à 90fl, ce qui reste donc en accord avec les recommandations.

Parmi les autres dosages les plus fréquemment demandés lors d'une décision d'exploration, on retrouve le dosage de la CRP chez 70,90%, la TSH est demandée dans 54,83% des cas plutôt chez les sujets jeunes, les dosage vitaminique (B12 et folates) dans 35,48% des cas plutôt chez les sujets âgés et l'électrophorèse des protéines sériques est prescrite dans 25.8% des cas.

Aucun praticien n'indique avoir eu recours à un spécialiste pour discuter d'un myélogramme, qui par ailleurs n'a jamais été évoqué spontanément dans leur démarche diagnostique.

Dans ce groupe d'anémie normo et macrocytaire la carence martiale est la première cause retenue, elle est diagnostiquée chez 34.04% des cas. La plupart du temps par cause gynécologique suspectée. L'étiologie inflammatoire est en deuxième position avec 19.14% des cas retenus. Elle est dans ce cas la plupart du temps surveillée transitoirement ou plus rarement le patient est adressé pour contexte pathologique global ou altération de l'état général en milieu hospitalier. Par ailleurs 12.76% des cas n'ont pas d'étiologie retenue mais pour la moitié le praticien justifie l'absence de diagnostic initial car il ne s'agissait pas du motif de consultation et qu'il n'y avait pas d'urgence à la considérer. Les causes hématologiques semblent minoritaires dans l'échantillon car retenus pour 4,25% des patients mais dans ce cas le recours à l'hématologue est systématique. Par ailleurs, 4,25% sont adressées aux urgences l'une pour son seuil de 7.7 g/dl l'autre pour le contexte d'altération de l'état général associé (Tableau 6).

A noter que les cas suspectés par cause rénale sont adressées directement au néphrologue et non explorées par le médecin généraliste.

C. Résultats concernant la prise en charge des anémies macrocytaires

Les rares cas d'anémies macrocytaires rapportés concernent une majorité de femmes qui représentent 57,1% de l'échantillon. L'âge moyen est de 76,7 ans, le taux d'hémoglobine moyen est de 10.71 g/dl avec une médiane de 11.3 g/dl. Le VGM moyen

est de 103.28 fl ce qui correspond à des macrocytoses plutôt modérées, aux étiologies globalement superposables aux anémies normocytaires.

Nous retrouvons dans ce sous groupe également 100% d'écart aux recommandations. Aucun cas n'est exploré selon l'algorithme attendu.

Lorsqu'un bilan étiologique est demandé, une TSH et un bilan vitaminique (folates et B12) sont dosés dans 80% des cas, l'électrophorèse des protéides est demandée chez 60% des cas explorés. Le dosage des réticulocytes est prescrit dans 14.28% des cas.

Dans 28,57% des cas aucune exploration n'est pratiquée mais chez ses patients le recours au milieu hospitalier ou au spécialiste est systématique (hépatologique et hématologique dans l'échantillon). Cette orientation n'est cependant pas dictée par l'anémie mais par le contexte comorbide du patient auquel l'anémie est associée par le praticien qui ne distinguera pas ce symptôme de la globalité de la situation pathologique.

Dans le cas des anémies macrocytaires l'étiologie retenue est plus souvent mixte avec dans 28.57% des cas une hypothèse multifactorielle associant éthyliste chronique, défaut d'apport et parfois à une pathologie hématologique suspectée. Dans 42.87% une atteinte hématologique est suspectée mais le patient n'est pas toujours adressé chez l'hématologue, parfois le praticien décide d'une surveillance simple sans que l'on puisse présager de l'évolution de la prise en charge à moyen terme. Par ailleurs, 42.87% de l'échantillon des anémies macrocytaires sont simplement surveillées sans qu'aucun diagnostic précis ne soit retenu.

Dosage	Microcytaires	Normocytaires	Macrocytaires
Ferritine	68,75	59,57	42,85
CRP	56,25	46,80	42,85
Réticulocytes	18,75	21,27	14,28
Vitamine B12	12,50	25,53	57,14
Folates	18,75	25,53	57,14
TSH	37,50	36,17	57,14
EPPS	0	19,14	42,85
Marqueur d'hémolyse	6,25 (*)	2,12 (**)	0
Aucun examen	25	34,04	28,57

EPPS : électrophorèse des protéines sériques, CRP : protéine C réactive, (*) : bilirubine seule, (**): haptoglobine seule

Tableau 5 : résultats en pourcentage (%) des dosages prescrits selon le type d'anémie

Étiologie retenue	Microcytaires	Normocytaires	Macrocytaires
Carence martiale	56,25	34,04	0
Inflammatoire	12,50	19,15	0
Défaut d'apport	12,50	2,13	0
Multifactorielle	0	4,25 (**)	28,57 (****)
Carence en B12 ou folates	0	2,13	0
Hypothyroïdie	0	2,13	0
Cause hématologique	0	4,25	42,85
Hépatologique	0	0	14,28
Rénale	0	8,51	0
Iatrogène	0	2,13	0
Pas d'étiologie retrouvée	6,25	12,76	14,28
Non significative	12,50 (*)	8,51 (***)	0

(*) : taux d'hémoglobine de 11 g/dl chez une femme et 11,8 g/dl chez un homme, (**): pas inflammation et carence martiale, (***) : taux d'hémoglobine de 11 g/dl et 11,5 g/dl chez des femmes et 12,2 g/dl et 12,6 g/dl chez des hommes, (****) : par éthylisme chronique, défaut d'apport et suspicion de cause hématologique

Tableau 6 : étiologies retenues par le praticien selon le type d'anémie

D. Résultats concernant la stratégie théorique déclarée par les praticiens

L'entretien s'est poursuivi avec deux questions semi ouvertes. La première interroge sur la notion d'un seuil d'hémoglobine conditionnant la stratégie d'exploration ou de prise en charge, la seconde questionne sur une attitude stéréotypée déclarative, c'est à dire celle que le praticien pense appliquer, en terme de prescription d'examens biologiques selon le profil de l'anémie (Tableau 7).

Ainsi, concernant un seuil d'hémoglobine subjectif motivant les explorations, un seul praticien déclare n'explorer les anémies qu'en dessous du seuil de 11 g/dl, les valeurs supérieures n'étant pour lui pas significatives. Tous les autres ne déclarent pas avoir de stratégie selon un seuil défini d'hémoglobinémie, sans que l'on puisse savoir s'il cela veut dire qu'ils considèrent agir selon les recommandations ou si leur attitude fluctue aux cas par cas sans harmonisation basée sur le taux d'hémoglobine. Concernant la prise en charge, 70% des praticiens définissent un seuil « d'urgence » qui se situe pour la majorité à 8 g/dl. Dans cette situation, soit ils adressent le patient aux urgences soit le convoquent dans la journée au cabinet.

Concernant la question ouverte sur la stratégie d'exploration des praticiens, nous leur avons posé la question ouverte suivante : "Avez vous un bilan stéréotypé à prescrire en fonction du profil de l'anémie ?". La réponse était positive chez 70% des praticiens face à une anémie microcytaire, pour laquelle ils déclarent majoritairement réaliser un bilan minimal avec dosage de la ferritine et CRP. Un praticien y associe le dosage des

réticulocytes et un autre la prescription d'une électrophorèse des protides. Ainsi devant une anémie microcytaire, 50% des médecins pensent appliquer de manière systématique la stratégie recommandée par les sociétés d'experts.

Concernant les anémies non microcytaires les réponses sont plus hétérogènes. Un peu plus de la moitié déclare suivre un bilan stéréotypé devant une anémie normocytaire et parmi eux 80% déclarent demander systématiquement le dosage des réticulocytes. Un bilan d'hémolyse partiel avec l'haptoglobine et la bilirubine libre n'est systématique que pour un des praticiens. La vitamine B12 et les folates sont les seuls examens consensuels puisque demandés systématiquement d'après les déclarations des praticiens répondant avoir une exploration stéréotypée. A noter cependant que devant les anémies normocytaire aucun praticien ne déclare réaliser le bilan exhaustif recommandé par notre algorithme contrairement aux cas des anémies microcytaires.

Concernant le cas particulier des anémies macrocytaires, aucun des praticiens ne les distingue dans leur attitude diagnostique. Notre étude n'a en revanche pas étudié le niveau de connaissance des médecins concernant la distinction entre normocytaire et macrocytaire mais révèle par contre qu'aucun d'eux ne déclare pratiquer un bilan spécifique devant ce profil d'anémie.

Parmi la minorité de praticien déclarant ne pas avoir de stratégie stéréotypée selon le profil de l'anémie, nous ne savons pas s'ils agissent de manière différente, au cas par cas selon le patient, ou s'ils explorent toutes les anémies de la même manière, quelque soit son profil.

	Seuil d'Hb conditionnant la prise en charge	Stratégie stéréotypée
N°1	Non	Oui Microcytaire : réticulocytes, ferritine, CRP Normocytaire : ferritine (si antiagregant ou anticoagulant) réticulocytes, CRP, EPPS, B12, folates
N°2	7.5 g/dl (urgences) 11 g/dl (exploration)	Non
N°3	8 g/dl (urgences)	Non
N°4	8 g/dl (urgences)	Oui Microcytaire : ferritine, CRP Normocytaire : Non
N°5	10 g/dl (convocation au cabinet)	Oui Microcytaire : ferritine CRP Normocytaire : réticulocytes ferritine CRP TSH B12 folates
N°6	Non	Oui Microcytaire : ferritine CRP Normocytaire : Non
N°7	Non	Non
N°8	8 g/dl (consultation en urgences au cabinet)	Oui Microcytaire : ferritine CRP Normocytaire : ferritine CRP B12 folates LDH réticulocytes haptoglobine bilirubine
N°9	8 g/dl (convocation en urgence au cabinet) 7 g/dl (urgences)	Oui Microcytaire : ferritine CRP Normocytaire : B12 folates TSH
N°10	6 g/dl (urgences) ou 9 g/dl si âgé/polypathologique	Oui Bilan standard quand prescription de biologie quelque soit le motif : CRP ferritine TSH Microcytaire : ajout EPPS Normocytaire : ajout B12 folates réticulocytes

Tableau 7 : attitude générale face aux anémies pour chaque praticien

IV. DISCUSSION

A. Méthodologie de l'étude

Concernant la méthode, l'intérêt du recueil a posteriori des anémies est de relever tous les cas non considérés comme tels par le généraliste, afin d'identifier une variabilité des stratégies selon la significativité des situations. Cela limite également le biais de sélection par le généraliste qui retiendrait potentiellement les cas potentiellement les mieux compris, ou les plus spectaculaires médicalement. Le troisième intérêt d'une étude rétrospective est de ne pas modifier l'attitude des généralistes face à la lecture des résultats de biologie qui aurait pu être le cas si on les avait informés d'un recueil prospectif des anémies. Ainsi notre inclusion était adaptée à notre hypothèse initiale que les médecins généralistes n'explorent pas systématiquement les anémies comme elles sont définies par les sociétés d'experts mais aussi en fonction des contraintes et spécificités de leurs pratiques.

Une des limites principales attendue dans ce mode d'inclusion est le biais de mémorisation. Pour limiter ce risque nous avons analysé objectivement les résultats de biologie pour définir quels examens avaient été prescrits. Concernant les étiologies retenues, les attitudes générales, et les contraintes évoquées, nous avons essayé d'obtenir des réponses les plus spontanées possibles par un interrogatoire en temps réel soit en présence soit par téléphone sans que le praticien ait été prévenu des cas retenus à l'avance. Ainsi le médecin, pour répondre rapidement, devait se référer au dossier du patient avec des informations chronologiquement liées à la découverte de

l'anémie et donc peut être moins facilement révisées et modifiées lors de l'interrogatoire a posteriori.

Une autre limite induite par notre méthode est un biais de sélection des praticiens car ceux acceptant de participer et de prendre le temps de répondre aux questionnaires sont potentiellement les plus à l'aise concernant l'exploration des anémies et les plus en confiance concernant leur pratique. Nous avons cependant limité ce biais en démarchant des praticiens par des moyens différents et personnalisés pour un taux de refus minimal, en pratique de 1 sur 8 médecins. En revanche cela pourrait signifier que l'autre biais de sélection impliqué est de choisir les praticiens les plus soucieux de leur organisation et de leur travail car conservant les biologies classées dans leurs dossiers. Mais nous supposons ici que cette qualité est requise par de nombreux praticiens et ne conditionne pas forcément leur attitude concernant les anémies.

Enfin, le design de l'étude implique que le diagnostic définitif de l'anémie n'est pas connu. En effet, l'étiologie retenue par le praticien n'est pas discutée au regard de résultats objectifs et définitifs, ainsi les informations apportées par cette question permettent seulement d'observer la part de situations restées sans étiologie ou avec un diagnostic peu objectivable comme la carence d'apport.

B. Stratégie des généralistes face à la découverte d'une anémie

1. Décision d'exploration et significativité

Les travaux antérieurs avaient déjà mis en évidence une sous exploration globale des anémies en pratique in vivo en médecine générale [19,20]. Notre étude avait pour objectif, au delà de confirmer ce fait, d'en analyser les raisons. A travers nos résultats, une des limites d'exploration principales, originale par rapport aux travaux précédents, semble être la reconnaissance et l'identification de l'anémie comme symptôme d'alerte dans la complexité d'une prise en charge globale. Les praticiens mettent en avant une médecine personnalisée et individualisée, qui de fait, influe sur la priorisation des problématiques médicales. Caricaturalement, les attitudes semblent plus dirigées par le contexte clinique et la connaissance du patient que par des chiffres découverts fortuitement. Ainsi explorer une anémie semble moins dépendre d'un taux objectif d'hémoglobine, considéré alors comme non significatif, que d'un état de santé général. Cette notion de non significativité est relative d'un médecin à l'autre puisqu'un seul praticien déclare ne considérer que les taux d'hémoglobine en dessous de 11 g/dl, pour les autres, il n'y a pas de repère chiffré et rationalisé. Propos à nuancer et à contextualiser à nos profils d'anémies inclus qui étaient pour la plupart des cas d'anémies légères.

Un concept fort ressort donc de ces résultats, celui d'une spécificité centrale de la médecine centrée sur le soin et la relation médecin-malade comme point de départ d'une hiérarchisation des problèmes. Une seule numération révélant fortuitement une

anémie n'est pas un argument fort et suffisant pour motiver une exploration systématique. Et cela se confirme dans le fait que pour un même taux d'hémoglobine le même praticien explorera un cas mais pas l'autre en fonction de la situation médicale associée. Il est paradoxalement difficile de verbaliser pour le praticien la raison pour laquelle il réalise ou non des explorations, comme si cela relevait du sens clinique et d'une part de subjectivité. Cette mise en évidence a posteriori lors de l'entretien permet au praticien de remettre sa pratique en question en se trouvant parfois en difficulté pour justifier sa stratégie. Et bien qu'ils assument la non reconnaissance du cas et le caractère non significatif d'un chiffre isolé, il leur semble tout de même plus difficile de défendre cette stratégie quand celle ci est sortie de son contexte. Cela révèle une difficulté majeure de la discipline qui est la décontextualisation et la compartimentation des problématiques médicales, ce qui doit nous faire réfléchir à nos politiques de sensibilisation mais aussi à nos stratégies de prévention systématiques à l'échelle populationnelle. En effet la reconnaissance d'un taux pathologique semble une évidence a posteriori mais n'est pas appréhendée de la même manière dans une prise en charge complexe in vivo.

2. Une approche dichotomique en tout ou rien

Les écarts aux recommandations, très importants dans notre étude et concordants avec les études préalables, révèlent deux types de stratégies. Soit le praticien semble être convaincu de l'étiologie de l'anémie ou de sa non gravité, ou ne la considère pas comme pathologique et ainsi ne l'explore pas du tout, soit il considère la situation comme pathologique de manière globale et réalise alors un bilan plus

large qu'attendu en reléguant l'anémie au statut de symptôme d'une maladie sous jacente.

L'anémie comme "maladie" correspond globalement dans notre étude aux cas d'anémies ferriprives. Dans ces cas là le praticien distingue l'anémie comme problématique à part entière et décide soit d'un dosage isolé de la ferritine, soit d'une supplémentation immédiate sans plus d'exploration si le VGM et le contexte sont en faveur.

L'anémie comme « symptôme » pose en revanche une autre problématique plus générale devant laquelle le praticien adapte volontiers sa stratégie d'exploration à la recherche d'une maladie systémique sous jacente. Le bilan dépasse alors très souvent le cadre de l'anémie avec paradoxalement une recherche non exhaustive des causes possibles de l'anémie au regard des algorithmes, mais adaptée à la pathologie qu'il suspecte avec un bilan corrélé souvent à la gravité générale du patient et à l'inquiétude du praticien.

Ainsi on pourrait décrire une attitude dichotomique en tout ou rien. Avec une approche d'un côté minimaliste voire attentiste si l'anémie n'est pas prise en considération, et à l'opposé une attitude plus alarmiste avec un bilan destiné à éliminer toute sorte de pathologies associées sans se limiter aux causes du profil de l'anémie présentée.

3. Écarts entre stratégie déclarée et appliquée

L'une des originalités de notre étude est de mettre en évidence un écart entre les stratégies d'explorations théoriques déclarées, c'est à dire ce que pense faire systématiquement le praticien devant tel profil d'anémie, et les pratiques objectivées in vivo.

Le cas des anémies microcytaires est le plus caricatural. Parmi les cas explorés, aucun ne bénéficie d'un dosage de la ferritine et CRP comme recommandé. Pourtant lorsqu'on interroge secondairement ces praticiens sur ce qu'est leur stratégie stéréotypée devant une anémie microcytaire de manière décontextualisée, la majorité déclare demander une ferritine et une CRP et respecter ainsi l'algorithme.

Cet écart renforce à nouveau l'hypothèse d'une complexité spécifique à compartimenter et extraire des problématiques isolées au sein d'une prise en charge globale, mais apporte également un deuxième élément central : la principale limite d'exploration ne semble pas être un défaut de connaissance. En effet, on s'aperçoit que pour les anémies microcytaires la majorité des praticiens ont conscience de devoir théoriquement doser une ferritine et une CRP, même si cela est à nuancer face aux anémies normo et macrocytaires pour lesquels les bilans théoriques des praticiens ne sont pas exhaustifs. Nos résultats montrent donc une bonne information globale des praticiens quant aux examens à demander et surtout met en évidence une forte contradiction entre ce qu'ils pensent faire et ce qu'ils font en pratique.

Cette donnée doit faire repenser les propositions et solutions proposées puisqu'une pure réponse théorique avec des recommandations algorithmiques et centrées sur le symptôme isolé semble inadaptée à la problématique. En effet la difficulté semble résider en amont lors de l'identification de l'anémie et son intégration à la problématique générale. Ainsi répondre à un potentiel défaut de connaissance et de formation doit avoir un intérêt certains pour palier aux difficultés face aux situations rares ou moins maîtrisés, mais risque de réduire le problème une question théorique et de négliger la vraie complexité ressentie en situation réelle..

4. Contraintes spécifiques au mode d'exercice

D'autres types de contraintes matérielles et organisationnelles sont à discuter pour expliquer la sous exploration et les écarts aux recommandations.

Tout d'abord le modèle de la consultation implique en lui même plusieurs difficultés. En effet, une des justifications à la non exploration des anémies est qu'il ne s'agit pas ce jour là du motif de la consultation. Cette notion doit être distinguée d'un manque de temps qui n'a jamais été un argument dans nos entretiens. Les praticiens précisent qu'il est indispensable de prioriser les problématiques, non pas pour respecter une durée de consultation, mais parce qu'intellectuellement et émotionnellement pour le patient et le praticien il n'est pas concevable d'aborder trop de problématiques en une seule consultation et de profiter d'un suivi chronique pour fragmenter les motifs. Certains éléments doivent donc être mis de côté et l'anémie, du fait de sa fréquente découverte fortuite sur une numération non prescrite à cet effet, est souvent reléguée à plus tard. La vraie question à laquelle nous ne pouvons répondre est de savoir si remettre à plus tard

est réellement possible et si l'anémie sera alors un jour vraiment explorée. Car tout laisse à penser que de nouvelles problématiques plus urgentes prendront à nouveau la priorité des futures consultations sans que l'anémie ne capte jamais l'attention du praticien. Cela pourrait nécessiter une autre étude pour analyser comment la hiérarchisation des motifs s'organise et ce qu'il est fait à long terme des diagnostics fortuits et des anomalies non symptomatiques dans le suivi d'un patient pour rechercher un potentiel perte de chance.

Une seconde contrainte organisationnelle induite par le modèle de la consultation est la difficulté d'avancer par étapes intermédiaires. Le dosage des réticulocytes en est l'exemple le plus parlant. Si l'on considère le temps passé à revoir le patient, prescrire un nouveau bilan, la réalisation du bilan puis le temps jusqu'à la seconde consultation pour obtenir les résultats, il n'est pas acceptable en pratique de demander à un praticien de faire réaliser une prise de sang pour un unique dosage des réticulocytes pour avancer dans sa stratégie. Ainsi contrairement au médecin hospitalier qui travaille en lien direct avec le laboratoire de l'hôpital et qui peut ainsi rajouter des dosages et dialoguer avec le biologiste pour optimiser sa prise en charge, le médecin libéral est lui dépendant de tous ces temps externes et doit donc optimiser sa stratégie. C'est la raison pour laquelle nous n'avons pas pu distinguer l'exploration des anémies régénérative ou non régénérative car nous ne pouvions pas considérer comme écart au diagnostic l'absence de réticulocytes pour adapter son exploration. Cette donnée pourrait motiver une évolution dans la collaboration biologistes et généralistes, s'il n'est pas concevable de prévenir le praticien d'une anémie détectée, le dosage des réticulocytes pourrait être systématiquement réalisé par le laboratoire devant un taux d'hémoglobine abaissé. A noter que cela est souvent réalisé mais non

systématiquement, et à ce titre, l'harmonisation des pratiques pourrait apporter une certaine efficacité et un contrôle des coûts si on imagine que le praticien peut alors s'affranchir de certains examens d'exploration inutiles par la suite.

5. Quelle place reste-t-il à une proposition d'outil algorithmique ?

A partir de ces premiers constats, force est de constater que les principales limites à l'exploration des anémies en médecine générales ne semblent pas théoriques. Dans cette perspective qu'elle place reste-t-il alors aux propositions d'outil algorithmique d'aide au diagnostic ?

La plupart des travaux actuels vont dans le sens d'une réponse pragmatique rationalisée et limitée à un motif médical isolé. Dans le cas des anémies, les travaux de thèse du Dr Subervie ont permis de développer avec les praticiens un outil algorithmique pour les aider dans leur pratique. D'autre part une équipe de Rouen travaille sur un logiciel d'aide à l'exploration des anémies Web-Anemia dont ils évaluent prospectivement la faisabilité [47, 48]. Ces réponses suivent une tendance générale à la multiplication récente des sites internet, logiciels, ou applications destinés à rationaliser et harmoniser les pratiques. Mais comment sont-ils réellement perçus par les praticiens et répondent-ils à leurs difficultés ?

A la vue de ces résultats on pourrait penser au contraire que ces outils participent à la compartimentation des problématiques en isolant chaque problématique au sein d'une

situation complexe sans réussir vraiment à les intégrer dans un ensemble. Cette réflexion amène à aller plus loin en se demandant comment modéliser une problématique de médecine générale qui intègre de nombreuses questions et compétences parfois contradictoires. Pour accéder à un certain niveau d'efficacité et limiter à la fois les retards diagnostiques, les pertes de chance mais aussi contrôler les coûts il est sans aucun doute nécessaire de réussir à identifier des situations médicales stéréotypées pour lesquelles une stratégie s'impose, mais celle-ci doit également prendre en considération le contexte. En effet, si une vraie spécificité de stratégie ressort dans cette étude c'est que le généraliste a du mal à identifier la problématique « anémie » en tant que telle et que contrairement au spécialiste qui pourra plus facilement se concentrer sur la problématique de sa spécialité pour laquelle on le sollicite, le généraliste doit travailler concomitamment avec tous les aspects bio-psycho-sociaux du patient.

Une des perspectives de réponse possible serait de considérer certains examens de suivi comme systématiques avec par exemple une valorisation incitative comme cela est fait pour le suivi de l'HbA1c chez le diabétique ou sur certaines stratégies de prévention. Par exemple une numération systématique pourrait être proposée de manière régulière à une population ciblée avec au décours l'induction d'une stratégie exploratrice stéréotypée en cas d'anomalie, soit réalisée directement par le laboratoire, soit suite à une consultation médicale ou paramédicale qui serait dédiée à la prise en charge de ces diagnostics fortuits afin d'assurer un intérêt particulier à ce diagnostic.

Si on considère que la reconnaissance et la prise en charge de l'anémie est un enjeu de santé Publique, une approche préventive et organisée à l'échelle populationnelle

pourrait faire passer ces cas d'anémies asymptomatiques du stade d'incidentalome à celui de signe d'alerte.

C. Difficultés spécifiques rencontrées dans l'exploration des anémies

Nos résultats ont permis de préciser par ailleurs certaines difficultés théoriques spécifiques à la question des anémies. Cinq situations d'écart majeur aux recommandations méritent d'être discutées : la difficulté à raisonner sur le chiffre des réticulocytes avec un faible intérêt pour la distinction du caractère régénératif, l'absence constante de recherche d'hémolyse, le diagnostic de carence martiale posé sans éliminer une cause possible associée dans le cas des anémies non microcytaires, la réalité du manque d'apport comme étiologie à l'anémie, et enfin le problème diagnostic des états inflammatoires révélés par une anémie.

1. Caractère régénératif et interprétation du taux de réticulocytes

L'interprétation et le maniement du dosage des réticulocytes semblent poser problème pour la plupart des praticiens. Notre analyse montre tout d'abord qu'ils sont souvent dosés devant une anémie microcytaires, alors qu'ils ne sont pourtant pas recommandés dans ce cas là car ils n'apportent pas d'argument étiologique ni de sévérité ou de d'ancienneté. Deux hypothèses nous paraissent possibles pour expliquer ce dosage

inapproprié : soit les médecins pensent en tirer une information comme un saignement aigu surajouté à une carence martiale chronique, ce qui serait dans ce cas une attitude erronée car en présence d'une carence martiale il ne peut pas y avoir de régénération, mais notre étude ne s'est pas interrogé à ce niveau de connaissance chez les praticiens. Soit cet examen est demandé de manière stéréotypée car globalement indiqué en cas d'anémie mais sans stratégie précise quand à leur utilisation et sans que leur taux soit déterminant pour l'analyse. Dans cette perspective il pourrait être utile de renforcer la sensibilisation quant à leur interprétation, à la manière de ce qui est fait pour certains dosages comme les sérologies ou les d-dimères, avec une phrase d'interprétation notée par le laboratoire au rendu des résultats, du type « >150g/l anémie régénérative, <150g/l anémie arégénérative » afin de lever toute ambiguïté sur leur intérêt.

L'autre argument soutenant l'hypothèse d'un manque d'information concernant leur usage est qu'ils ne sont pas systématiquement dosés devant une anémie non microcytaire, alors qu'ils sont pourtant un élément essentiel d'orientation pour raisonner entre anémie régénérative ou non. Cette donnée renvoie au constat que les causes d'anémies régénératives, en particulier l'hémolyse, ne sont jamais recherchées dans notre échantillon. En effet, la présence d'un taux de réticulocytes sur la biologie initiale ne semble pas modifier la démarche diagnostique puisque dans notre étude de nombreux cas ne bénéficiaient pas de dosage de réticulocytes sans provoquer pour autant de recherche d'hémolyse. Il convient de préciser cependant que parmi nos 70 anémies, nous n'en avons pas identifiées de régénératives a posteriori. Cela renvoie à l'hypothèse évidente que les choses les plus rares sont les moins maîtrisées et à ce titre là il ne peut être attendu d'un médecin une efficacité optimale dans un domaine qu'il ne

rencontre que de manière anecdotique. En revanche il est du ressort de la formation continue et des politiques d'information que d'éveiller la vigilance de chacun face aux situations moins connues afin de limiter les pertes de chance. Pour cela le rôle du biologiste et la collaboration avec les laboratoires pourraient être un levier d'action non négligeable.

2. L'hémolyse, une étiologie oubliée

La recherche de l'hémolyse présente une particularité inattendue dans nos résultats puisqu'en plus de ne pas être recherchée en pratique elle n'est pas non plus citée comme étiologie à recherche dans les bilans stéréotypés théoriques des praticiens.

Cet écart de pratique engage deux conséquences potentielles : d'une part une perte de chance en cas d'aggravation aiguë d'une anémie hémolytique chronique, comme par exemple lors d'une infection à Parvovirus B19, d'une carence vitaminique, ou d'une aggravation de la maladie causale sous jacente, et d'autre part, un retard diagnostique en cas d'hémolyse à bas bruit révélatrice d'une pathologie systémique ou hématologique non diagnostiquée.

A nouveau cette situation renvoie à la difficulté de rechercher ce qu'on rencontre le moins avec une plus grande fragilité des connaissances devant les pathologies rares. Mais ce résultat amène également à s'interroger sur l'épidémiologie et la réalité des profils de patients rencontrés en médecine de ville par rapport au milieu hospitalier. Si

nous ne retrouvons pas d'anémie régénérative dans notre échantillon, aussi limité soit il, on peut s'interroger sur l'intérêt de mieux identifier et définir l'épidémiologie des anémies légères et modérées rencontrées en médecine générale.

Nous ne pouvons pas dire dans notre étude si des cas d'hémolyse ont été négligés, mais il se pourrait que les cas d'hémolyse concernent un autre échantillon de patients plus souvent suivis par des spécialistes, car âgés ou poly-pathologiques, ou bien plus souvent en contact avec le milieu hospitalier et donc diagnostiqué et exploré par un autre professionnel de santé. Il s'agit donc peut être de cas sortant de notre analyse pour lesquels le généraliste n'est pas le premier à découvrir l'anémie ni le seul à raisonner sur son exploration. Pour cela il serait intéressant d'analyser a posteriori le parcours médical et la latence diagnostique des patients hémolytiques pour discuter des conséquences de cette sous exploration spécifique.

3. La carence martiale comme diagnostic privilégié

S'il est incontestable que l'étiologie ferriprive est la plus fréquente en France, nos résultats peuvent poser la question d'un potentiel surdiagnostique parmi les cas d'anémies normocytaires. En effet, nous mettons en évidence que le dosage de la ferritine, est l'examen le plus demandé devant une anémie non microcytaire, et cela parfois de manière isolé sans réaliser de bilan plus exhaustif.

Une certaine réalité doit être représentée par cette approche avec certainement de nombreux cas d'anémie ferriprive pure malgré un VGM supérieur à 80 fl. Les recommandations vont d'ailleurs dans ce sens avec la proposition d'un dosage de la ferritine lorsque le VGM est inférieur à 90 fl. Cependant ces mêmes recommandations motivent également la réalisation d'un bilan exhaustif systématique pour rechercher une autre cause associée. Cette possibilité d'une cause mixte n'est pourtant pas mise en avant par les praticiens qui la plupart du temps se limite à la mise en évidence d'une ferritine basse sans réaliser les autres dosages.

Cette stratégie pourrait être à l'origine d'erreurs ou de retards diagnostiques en masquant l'éventualité d'autres carence ou pathologies à l'origine de l'anémie. Pour objectiver cet impact il faudrait développer une nouvelle étude s'intéressant prospectivement au devenir de ces patients afin d'analyser si d'autres causes sont retrouvées dans un second temps.

4. L'étiologie controversée du manque d'apport

Les diagnostics étiologiques retenus dans le groupe des anémies normo et macrocytaires pose la question controversée de la réalité du manque d'apport comme cause d'anémie. Elle recouvre dans notre étude, des profils hétérogènes, faits de situations médico-psycho-sociales diverses ne permettant pas au patient d'obtenir les apports nutritionnels suffisants à maintenir un bon état de santé. Nous retrouvons dans ce cadre les patients éthyliques chroniques, les patients âgés isolés, et enfin les patients de classes sociales défavorisées. La réponse est alors le plus souvent limitée à un

traitement par supplémentation en fer ou vitamines, parfois à l'aveugle sans dosage, mais également de manière plus inattendue, lors de dosages vitaminiques normaux.

Dans la littérature, la question du défaut d'apport est associée aux situations de dénutrition et d'éthylisme, mais le lien avec l'anémie est souvent moins direct et moins scientifiquement établi. L'anémie dans le contexte d'intoxication alcoolique relève probablement de plusieurs mécanismes. Tout d'abord par action de l'ingestion aiguë qui a un effet négatif sur l'hématopoïèse et réduit la cellularité médullaire en précurseurs érythroïdes [44]. Une action à long terme est également décrite par effets sur la fonction hépatique et sur le statut nutritionnel. La consommation excessive d'alcool peut en effet être à l'origine d'une carence en folates dont l'association est prouvée, cette part participe à l'aspect mégalo-blastique de l'anémie au niveau médullaire [45]. Cette tendance au déficit en acide folique est multifactorielle, liée à la fois à la prise alimentaire diminuée, à l'absorption, au métabolisme hépatique et à l'excrétion urinaire. Cette carence doit cependant être objectivable sur un dosage. Précisons d'ailleurs que la concentration en folates diminue dans le sang avant celui des folates érythrocytaires. L'absorption de la vitamine B12 peut également être impactée en partie à cause de dysfonctions pancréatiques. Concernant le fer, sa quantité dans l'organisme est normale ou parfois majorée par la consommation chronique d'alcool, mais une perte de fer peut être secondaire à des lésions digestives saignant à bas bruit [46].

Le second échantillon de patients concernés par ce diagnostic est ceux dont la situation socio-économique est la plus précaire. Population parmi laquelle l'anémie est d'ailleurs plus fréquente d'après les données épidémiologiques. Les raisons de cette sur-représentation sont pourtant mal définies. De nombreuses études ont quantifié les

apports nutritionnels recommandés pour palier à un retentissement physiopathologique, mais de nombreux résultats mettent en évidence que les carences pures par défaut d'apport sont très marginales et le plus souvent infra-cliniques. Elles nécessitent en fait un double mécanisme avec une majoration des pertes associée, probablement secondaire à une maladie sous jacente (malabsorption, maladie chronique, cancer et autres).

Ainsi le défaut d'apport comme étiologie principale de l'anémie devrait être fortement remise en question et faire rechercher une maladie sous jacente associée majorant le déséquilibre entre apports et pertes. Cela d'autant plus que les populations concernées semblent les plus fragiles en matière de santé et les plus exclues des stratégies de dépistage.

5. Comment rationaliser les stratégies d'exploration face à une anémie symptôme d'un état inflammatoire

L'étiologie inflammatoire est la deuxième cause retenue devant une anémie normocytaire. Cependant l'origine de l'inflammation reste souvent imprécise finalement masquée derrière un syndrome d'altération de l'état général ou d'état pathologique global du fait de nombreuses commorbidités. Les explorations sont alors très hétérogènes d'un patient à l'autre et d'un praticien à l'autre, et parfois la décision d'une surveillance simple est décidée malgré l'absence de diagnostic précis.

Parmi cette population de patients une partie est adressée en milieu hospitalier. La motivation principale évoquée est un sentiment de complexité ou de gravité ressentie par le praticien nécessitant une prise en charge renforcée dans un lieu encadrant avec les ressources médicales et un plateau technique adaptés. Cette attitude devrait encourager les collaborations ville-hôpital en facilitant l'accès et l'organisation d'hospitalisation de jour ou de semaine et la communication entre les services de spécialité et le médecin traitant pour avancer dans des démarches exploratrices souvent longues et coûteuses.

Pour les autres patients, le choix d'une surveillance simple est parfois décidé après la réalisation d'un bilan de première intention ou même sans exploration initiale. Dans ce contexte il semblerait intéressant de mieux préciser et hiérarchiser les explorations indiquées à la recherche d'étiologies sous jacentes. L'étiologie multifactorielle de ces anémies est certainement une limite importante à la définition d'un diagnostic précis mais ne devrait pas limiter la volonté d'exploration. Pour cela une rationalisation des étapes stratégiques d'exploration pourrait s'avérer être une aide. Au même titre que pour les fièvres prolongées persistantes pour lesquelles les Collèges de Médecine Interne et d'Infectiologie ont proposé une conduite à tenir à partir d'un algorithme, on pourrait imaginer une hiérarchisation des examens à proposer devant ce type de patients présentant à la fois des anomalies biologiques comme l'anémie et un état inflammatoire objectivé [49].

Un autre élément soulevé par nos résultats est l'absence de proposition de myélogramme au sein de notre échantillon de cas. Aucun praticien n'a discuté son

intérêt. Il est possible cependant que lorsqu'il adresse le patient en hématologie ou en médecine interne, il s'attende à ce que les spécialistes discutent son indication.

D. Impacts potentiel de ces écarts aux recommandations et enjeux de Santé Publique

1. Perte de chance et retard diagnostique

La sous exploration des anémies en médecine générale décrite par ce travail a été déjà plusieurs fois démontrée. Après en avoir recherché les raisons, Il nous paraît important de revenir sur les enjeux soulevés par cette attitude pour étayer des arguments, en faveur ou non, d'une évolution des pratiques.

Le principal risque à la vue de ces résultats nous semble être la perte de chance et le retard diagnostique. En effet si une discrète anémie n'inquiète pas le praticien en tant que telle pouvons-nous de manière acceptable négliger le symptôme qu'il représente ? Plusieurs cas de figure sont à discuter.

D'une part revenons sur le cas de l'hémolyse, nous savons qu'elle peut se rencontrer dans le cadre de pathologies hématologiques, immunologiques et oncologiques principalement. Chez ces patients, dont l'anémie initiale modérée serait négligée, il persiste à la fois un risque aigu d'aggravation rapide et même un risque thrombotique

non négligeable, mais aussi un risque chronique de négliger une pathologie sous-jacente. Comme le rappelle le plan de soin de l'HAS le suivi bio-clinique doit être rapproché une fois le diagnostic établi. Dans ce sens, il s'agit d'une population à repérer, à explorer et surtout à surveiller de manière plus rapprochée.

Une seconde perte de chance peut concerner les situations d'anémies carencielles à bas bruit, comme on le voit par exemple dans la maladie de Biermer ou la maladie coeliaque qui peuvent débiter par une anémie discrète et potentiellement négligée mais qui à terme peuvent mener à de nombreuses complications comme le cancer gastrique ou le lymphome, entre autres. Si l'anémie aussi modérée soit elle est longuement tolérée et non explorée, il y a à la fois un risque de perte de vue du patient mais aussi un risque de négligence prolongée d'une biologie longtemps altérée de manière silencieuse sans jamais qu'elle ne soit explorée. Ainsi, si la tendance générale actuelle va vers une médecine préventive et pro-active permettant, si ce n'est d'éviter l'apparition de maladie, de les prendre en charge au stade précoce, ce premier signe d'appel devrait être considéré comme un signal d'alerte.

Cet impact reste cependant à objectiver, rien ne permet d'avancer dans notre étude que la décision de non exploration des praticiens mène à un retard diagnostique. Mais l'intérêt d'une étude analysant le devenir à long terme de ces patients permettraient d'argumenter l'intérêt ou non d'une modification des pratiques.

2. Un objectif d'harmonisation : comment faire cohabiter une médecine fondée sur les sciences et une médecine personnalisée ?

L'attitude partagée des généralistes dans cette étude, soucieux d'une médecine personnalisée et adaptée à leur patient, pourrait paraître opposée à l'attitude actuelle d'une médecine basée sur les preuves (EBM) et de plus en plus rationalisée. Pourtant l'évolution même de la médecine générale tend vers un même niveau de rigueur que d'aux autres spécialités, avec une volonté de développer la recherche, et l'harmonisation des pratiques.

Une vision superficielle pourrait opposer la médecine personnalisée comme une médecine efficace pour la majorité et une médecine standardisée efficace pour tous, qui serait la seule à considérer les cas rares ou asymptomatiques. Cependant cette approche nous semble dépassée car n'intègre pas les contraintes vécues en situation réelle et les spécificités de pratique. Au contraire ces deux conceptions doivent théoriquement pouvoir se compléter et se renforcer si nous parvenons à définir leur cadre et leur rôle dans une prise en charge globale. C'est pourquoi, il semble intéressant de s'interroger sur comment concilier une médecine contextualisée, individualisée et globale qu'est la médecine générale avec une approche systématique, stéréotypée et rationnelle en définissant les champs dans lesquels elles apportent un bénéfice aux patients. Cette meilleure distinction permettrait de préserver une médecine humaine et personnalisée tout en renforçant des attitudes de prévention, de dépistage et de prises en charge systématiques de certains des enjeux de santé publique.

Ainsi dans le cas précis de l'anémie il conviendrait tout d'abord de préciser si l'anémie est un enjeu de Santé Publique avec une analyse des pertes de chance potentiels et des impacts en terme de morbi-mortalité. En gardant à l'esprit que si une harmonisation et une homogénéisation des pratiques est souhaitable, celle ci devrait porter autant sur les stratégies d'exploration que sur la sensibilisation au problème en renforçant une attention particulière à l'anémie comme symptôme d'intérêt.

V. CONCLUSION

Ce travail nous permet de confirmer les écarts aux recommandations face à l'exploration des anémies en médecine générale, mais surtout de mieux comprendre les contraintes et limites les expliquant. Ces écarts sont majoritairement en faveur d'une sous exploration des anémies plutôt que de prescriptions par excès. Certaines situations spécifiques semblent présenter des difficultés théoriques comme la recherche d'une hémolyse, la distinction du caractère régénératif ou la prise en charge d'une macrocytose, mais la difficulté majeure soulevée par cette étude, semble être diagnostique. D'une part, les résultats mettent en évidence de nombreux cas non explorés mais également de nombreux patients pour lesquels aucune étiologie n'est retenue après exploration, ou pour lesquels certaines sont probablement posées par excès, comme avec l'exemple du manque d'apport. Ces observations amènent à s'interroger sur la perte de chance potentielle d'un sous diagnostique et sur la légitimité d'une stratégie non conforme aux recommandations.

L'originalité principale de cette étude est de placer l'argument d'un défaut de connaissance au second plan et de mettre en évidence la difficulté de reconnaissance de l'anémie comme problématique à part entière. En effet, la première limite semble être de réussir à l'identifier dans une prise en charge surtout lorsque celle-ci est modérée et découverte de manière fortuite. La forte contradiction entre la stratégie exploratrice théorique que les praticiens pensent appliquer systématiquement, et ce qu'ils font en pratique, soutient l'hypothèse d'un poids important de la complexité clinique et

diagnostique posée par une prise en charge en pratique courante, limitant l'application d'une attitude stéréotypée et décontextualisée.

Le praticien doit ainsi faire face à une multitude de motifs intriqués mais qu'il doit hiérarchiser et prioriser selon son expérience et sa connaissance particulière du patient. Cette contrainte explique probablement l'attitude dichotomique décrite avec d'un côté une approche minimaliste faite d'un diagnostic ou d'une surveillance simple sans plus d'exploration, soit d'une approche globalisée avec l'exploration générale d'un état pathologique dont l'anémie ne serait qu'un symptôme accessoire.

Compte tenu de la tendance actuelle orientée vers une médecine de plus en plus rationalisée et spécialisée, l'enjeu principal semble donc de réussir à faire cohabiter une médecine basée sur les preuves et harmonisée avec une médecine adaptée à l'histoire médicale personnelle du patient à l'échelle individuelle. Cette perspective permettrait, tout en valorisant le soin comme valeur majeure de la relation médecin-malade, de palier aux risques de perte de chance et de retard diagnostique posés par les situations d'anémies les moins explorées et les moins bien connues telles que les anémies régénératives. Notre étude ne permet cependant pas de mettre en évidence de conséquences cliniques pour le patient et devrait être complétée par une étude objectivant le devenir des cas non diagnostiqués.

Concernant les réponses à formuler pour progresser dans leur prise en charge, nous pensons qu'une réponse exclusivement algorithmique et théorique sur l'anémie comme symptôme isolé ne répond pas à l'ensemble des spécificités décrites d'une prise en charge généraliste. Il serait plus opportun de repenser nos stratégies de communication

par un accompagnement adapté aux réalités d'une pratique marquée par sa forme particulière plus que par son fond, et pas seulement par la multiplication d'outils d'aide au diagnostic qui compartimentent les problématiques en réduisant le « tout » en une somme de symptômes.

Ainsi, si nous estimons aujourd'hui que la perte de chance et le retard diagnostique des anémies sont un enjeu de santé publique, il conviendrait dans un premier lieu d'objectiver leurs impacts cliniques et si nécessaire, de travailler principalement sur les représentations, pour faire de l'anémie un symptôme d'intérêt à part entière.

VI. Bibliographie

- 1) *Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'en évaluer la sévérité*, Organisation Mondiale de la Santé, 2010, disponible sur https://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_fr.pdf
- 2) *Les anémies*, Polycopié de l'Université de Lyon Sud, 2008, disponible sur <https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/>
- 3) *Focaliser sur l'anémie : Vers une approche intégrée pour un contrôle efficace de l'anémie*, Organisation Mondiale de la Santé, 2004, disponible sur https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/WHOandUNICEF_statement_anaemia/fr/
- 4) McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, *Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005*. Public Health Nutrition, 2009
- 5) *Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion d'une carence en fer*, Haute Autorité de Santé, 2010, disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf
- 6) *Etat de Santé de la population en France*, Direction de la recherches, des études, de l'évaluation et des statistiques, 2011
- 7) Breyman C., *Iron supplementation during pregnancy*. Fetal Maternity Medical Revue 2002, Volume 13, Issue 1 pp. 1-29
- 8) Weiss G, Goodnough LT. *Anemia of chronic disease*. New England Journal of Medicine 2005, 352:1011-1023
- 9) Karlijn S. Jurgen A., *Prevalence of potential underlying aetiology of macrocytic anaemia in Dutch general practice*, BMC Family Practice, 2016, 17: 113
- 10) Andres E., *Anémie ferriprive : Etiologie et prise en charge, quoi de neuf en 2012 ?* Hegel 2012, Vol. II N° 4
- 11) Urrechaga E, Borque L, Escanero JF., *Traitement oral d'une anémie par carence en fer chez les adultes*, Revue Prescrire, 2016, 36 (390) : 276-281
- 12) Sogni P. *Dépistage des surcharges hépatiques en fer*, Bibliothèque Médicale AF Lemanissier, 1999, disponible sur <http://www.bmlweb.org/cochin10.html>
- 13) Angoulvant T., *B12 et acide folique*, site du Collège National de Pharmacologie médicale, 2017, disponible sur <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/b12-et-acide-folique>
- 14) *Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse*, Haute Autorité de Santé, 2013, disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1647165/fr/anemie-chez-l-insuffisant-renal-comment-utiliser-les-agents-stimulant-l-erythropoiese
- 15) *Recommandations 2006 de la Société France d'Hématologie concernant le bon usage des érythropoïétines (Eprex®, Neorecormon®, Aranesp®) en hématologie*, Société Française d'Hématologie, 2006
- 16) *Commission de Transparence sur l'Epoétine Alfa*, Haute Autorité de Santé, 2018
- 17) *Orientation diagnostique devant une anémie*, Collège d'Hématologie, 2010

- 18) *Recommandation pour la pratique : Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications alternatives*, Haute Autorité de Santé, 2014
- 19) Dubayle V. *Prise en charge initiale des anémies en médecine générale : Etude prospective de six mois au cabinet médical*. Thèse de Médecine Générale, sous la direction du Dr Vanoni Pourrat I., Faculté de Médecine de Nice, 2002
- 20) Subervie C. *Intérêt d'un outil diagnostique des anémies conçu pour les médecins généralistes. Expérimentation de l'outil par 40 médecins généralistes des Pyrénées Atlantiques*. Thèse : Médecine Générale, sous la direction du Dr Leplaideur B., Université de Bordeaux 2, 2014
- 21) *Anémie Hémolytique Auto-Immune de l'enfant et de l'adulte, Plan National de Diagnostic et de Soins*, Haute Autorité de Santé, 2017
- 22) *Classification des anémies*, polycopié de l'Université de Rennes, 2016
- 23) *Hémogramme: indication et interprétation*, Collège d'Hématologie, 2010
- 24) Baledent F. *Laboratoire et anémie*, Santé et développement n°183, 2016, disponible sur <https://devsante.org/articles/laboratoire-et-anemie>
- 25) Janssens G. Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), *Médecine Interne*, / éd par Herold G. De Boeck 4^e édition, 2010
- 26) Delarue R. *Anémie : orientation diagnostique*, *La Revue du Praticien*, tome 28 N°916, 2014
- 27) Vernet M., Corberand J., David V., *Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer*, *Annales de Biologie Clinique*, Volume 59, numéro 2, 2001
- 28) Infusino I. Braga F. *Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis*. *American Journal of Clinical Pathology*, Volume 138, Issue 5, Pages 642–649, 2012
- 29) *Orosomucoïde*, Précis de biopathologie et analyses médicales, Biomnis, 2013, disponible sur <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/OROSOMUCOIDE.pdf>
- 30) Dervite I. *Les anémies*, Formathon, présentation au Congrès de Médecine Générale, 2013
- 31) Bordessoule D. *Diagnostic d'une anémie*, Réseau d'Hématologie du Limousin, 2006
- 32) *Quand prescrire une électrophorèse des protéines sériques, Rapport d'élaboration et fiche mémo*, Haute Autorité de Santé, 2017
- 33) Sotto J.J. *Anémies macrocytaires et mégaloblastiques*, 2005
- 34) *Anémies macrocytaires et anémies mégaloblastiques*, Laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers, 2011
- 35) *Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques Syndromes myélodysplasiques*, Haute Autorité de Santé, 2017
- 36) *Carences nutritionnelles: Etiologies et dépistage*. Les éditions Inserm, 1999, XII- 333 p. - (Expertise collective), disponible sur <http://hdl.handle.net/10608/190>
- 37) *Guide parcours de soins: Maladie rénale chronique*, Haute Autorité de Santé, 2012
- 38) *Bon usage du médicament: Anémie chez l'insuffisant rénal : comment utiliser les agents stimulant l'érythropoïèse*, Haute Autorité de Santé, 2013
- 39) *Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte*, Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, 2005
- 40) *Anémie et cancer*, Association française des soins de support en oncologie, 2016

- 41) Levy C. *L'anémie du sujet âgé : une étiologie peut en cacher une autre !* Immuno-analyse & Biologie Spécialisée Volume 22, Issue 4, Pages 215-221, 2007
- 42) Deconinck E. *Anémie myélodysplasie et leucémie aigue du sujet âgé*, Université de Besançon, 2004
- 43) Pautas E, Monti A and Breining A. *Anémies du sujet âgé*, La Revue du Praticien, Médecine Générale, 27:806-808, 2013
- 44) Larkin EC., *Watson Williams EJ., Alcohol and the blood*, Medical Clinics of North America, 1985
- 45) *Alcool : Effets sur la santé*, Les éditions Inserm, XII- 358 p. - (Expertise collective), 2001, disponible sur <http://hdl.handle.net/10608/168>
- 46) Lieber CS. *Alcohol : Its metabolism and interaction with nutrients*, Annual Review Nutrition, 2000
- 47) Chamseddine A. Conception et évaluation d'un outil d'aide diagnostique des anémies en médecine générale: à propos d'Anemia, Université de Rouen. 2012
- 48) Baissas G. Mise en place d'une étude pilote de faisabilité et d'évaluation du logiciel d'aide au diagnostic des anémie : web-anémie, Thèse : Médecine Générale, sous la direction du Dr Chamseddine A. Université de Rouen. 2014
- 49) Bourgarit A. *Fièvres persistantes de l'adulte*, Médecine Thérapeutique, Volume 21, numéro 1, 2015

Annexes 1

Résultats détaillés du questionnaire d'exploration sur chaque cas d'anémie

Patient	Hb (g/dl)	VG M	Bilan prescrit	Diagnostic	Prise en charge	Justification si non explorée
Femme 78 ans	7.7	91	Ferritine Réticulocytes CRP EPPS Folates	Multifactorielle (cancer colon)	Adressée aux urgences	0
Femme 78 ans	11.3	94	Réticulocytes Ferritine CRP B12 Folates TSH	Insuffisance rénale	Surveillance	0
Femme 96 ans	10.3	79	Réticulocytes Ferritine CRP	Saignement digestif	Supplémentation en fer	0
Femme 91 ans	9.2	112	Réticulocytes Folates B12 TSH EPPS	Suspicion myélodysplasie	Adressée en hématologie	0
Homme 84 ans	11.4	103	Folates B12 TSH Ferritine EPPS	Multifactorielle (Hémopathie, carence, défaut d'apport)	Supplémentation folates	0
Femme 87 ans	10.2	89	Réticulocytes CRP Folates B12 TSH	Inflammatoire	Adressée aux urgences	0
Femme 32 ans	9.2	71	Réticulocytes Ferritine CRP	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer	0
Homme 83 ans	12.1	99	Réticulocytes CRP EPPS Folates B12	Carence en folates	Adressé en hématologie (pour thrombopénie associée)	0
Femme 91 ans	11.5	91	Réticulocytes Ferritine EPPS TSH	Suspicion de myélome	Adressée en hématologie	0

			B12 Folates			
Femme 52 ans	10.6	97	Fer sérique Ferritine	Pas d'étiologie retenue	Surveillance	Pas le motif d'intérêt de la consultation
Homme 87 ans	11.5	87	0	Inflammatoire	Surveillance	Pas le motif d'intérêt de la consultation
Femme 88 ans	11.3	100	CRP B12 Folates	Suspicion myélodysplasie	Surveillance	0
Femme 60 ans	11	93	CRP fer sérique transferrine CST Ferritine	Non significative	0	Non significative
Homme 84 ans	11.1	84	Ferritine EPPS TSH	Pas d'étiologie retenue	Surveillance	0
Femme 87 ans	10.5	90	TSH Ferritine Fer sérique B12 Folates	Inflammatoire	Adressé en gastroentérologie (suspicion cancer colique)	0
Homme 73 ans	12.2	88	Ferritine Réticulocytes	Carence martiale sans précision	Surveillance	0
Homme 80 ans	11.4	102	Ferritine EPPS TSH CRP	Multifactorielle (défaut d'apport et éthylisme chronique)	Surveillance	0
Femme 49 ans	11	84	CRP Ferritine EPPS TSH	Hypothyroïdie	Surveillance	0
Femme 82 ans	11.4	95	CRP B12 Folates TSH Ferritine	Pas d'étiologie retenue	Surveillance	0
Femme 32 ans	10.9	86	Ferritine CRP B12 Folates TSH	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer	0
Homme 59 ans	12.2	91	Ferritine CRP TSH EPPS	Non significative	0	Non significative

Femme 20 ans	11.4	89	Ferritine TSH CRP	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer	0
Femme 19 ans	11.1	92	Ferritine CRP	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer	0
Femme 49 ans	11.5	92	CRP	Inflammatoire	Adressé en médecine interne (suspicion Takayashu)	
Femme 55 ans	11.5	92	0	Non significative	0	Non significative (normalisation sur bilan de contrôle)
Homme 76 ans	12.6	94	0	Non significative	0	Non significative
Homme 43 ans	6.3	65	Ferritine CRP Electrophorèse de l'hémoglobine	Saignement autre	Supplémenté en fer et adressé en gastroentérologie	0
Homme 79 ans	10.8	87	0	Pathologie hématologique autre (thrombocytémie) essentielle)	Adressé en hématologie	Cause évidente
Femme 67 ans	11.3	86	0	Iatrogène (chimiothérapie)	Surveillance	Cause évidente
Femme 24 ans	11.9	87	Ferritine TSH B12	Pas d'étiologie retenue (non revue)	Rupture de suivi	0
Femme 73 ans	10.4	69	Ferritine	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer et adressé en gynécologie	0
Femme 88 ans	10.6	79	Ferritine B12 Folates	Inflammatoire	Surveillance	0
Femme 68 ans	11.6	90	Ferritine Folates B12 Réticulocytes CRP EPPS	Carence martiale sans précision	Supplémentation en fer	0
Homme 65 ans	12	90	0	Saignement digestif (hémorragie digestive aigue)	Supplémentation en fer	Cause évidente
Femme	11.7	90	Ferritine	Inflammatoire	Surveillance	0

88 ans			CRP EPPS B12 Folates TSH			
Femme 85 ans	10.8	77	Ferritine CRP B12 Folates TSH	Pas d'étiologie retenue	Surveillance	0
Homme 71 ans	7.9	87	Ferritine	Saignement digestif	Supplémentation en fer et adressée en gastroentérologie	0
Femme 76 ans	9.9	75	0	Inflammatoire	Supplémentation en fer	Cause évidente
Femme 72 ans	7.6	73	CRP TSH	Carence d'apport	Supplémentation en fer	0
Femme 88 ans	9.2	89	Ferritine TSH	Insuffisance rénale	Surveillance	0
Femme 92 ans	10.9	85	0	Carence d'apport	Supplémentation en fer	0
Femme 86 ans	10.7	95	0	Inflammatoire	Surveillance	0
Femme 55 ans	9.5	71	0	Carence d'apport	Surveillance	0
Femme 75 ans	10.6	86	0	Insuffisance rénale chronique	Adressé en néphrologie	Cause évidente
Homme 84 ans	12	96	Ferritine TSH EPPS Reticulocytes Haptoglobine B12 Folates	Saignement digestif	Adressé en gastroentérologie	0
Femme 32 ans	9.5	71	Haptoglobine TSH Bilirubine Ferritine Electrophorèse de l'hémoglobine	Saignement gynécologue	Adressé en gynécologie	0
Femme 43 ans	9.9	74	Ferritine CRP TSH	Saignement gynécologique	Adressé en gynécologie	0
Homme 97 ans	10.1	85	0	Pas d'étiologie retenue	0	Pas le motif de consultation (sujet âgé)

Homme 70 ans	12.7	86	0	Saignement digestif	Adressé en gastroentérologie	Cause évidente
Femme 32 ans	11.8	82	0	Saignement gynécologique (hémorragie post partum)	Surveillance	Cause évidente
Femme 25 ans	11,5	91	0	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer	Cause évidente
Femme 73 ans	11.1	93	0	Multifactoriel	0	Pas de le motif de consultation (comorbidités graves)
Homme 73 ans	12.5	95	Ferritine CRP	Inflammatoire	Surveillance	0
Femme 27 ans	9.7	83	CRP Ferritine	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer	0
Femme 35 ans	11.1	84	CRP Ferritine	Saignement gynécologique (post partum)	Supplémentation en fer	0
Femme 35 ans	10.5	73	Ferritine Folates CRP TSH Electrophorèse de l'Hb	Saignement autre	Supplémentation en fer et adressé chez le gastroentérologue et gynécologue	0
Homme 45 ans	11.8	62	0	Pas d'anémie (non significatif)	0	Pas le motif de consultation
Femme 77 ans	10,1	90	CRP Ferritine Fer sérique CST Réticulocytes	Inflammatoire	Supplémentation en fer, adressé en médecine interne	0
Femme 83 ans	11,5	92	0	Pas d'étiologie retenue	Surveillance	Pas le motif de consultation
Femme 53 ans	8,9	101	0	Pathologie hématologique autre (Castelmann)	Adressé en hématologie	Cause évidente
Homme 90 ans	10,8	74	CRP Ferritine Fer sérique CST	Saignement digestif	Adressé en gastroentérologie	0
Femme 38 ans	9,4	80	CRP Ferritine CST Fer sérique	Saignement gynécologique	Supplémentation en fer	0
Homme 71 ans	11,5	103	CRP Ferritine	Pas d'étiologie	Surveillance	0

			B12 Folates TSH			
Homme 84 ans	10,4	89	Ferritine Réticulocytes CRP TSH Folates B12	Saignement (post chirurgical)	Surveillance	0
Femme 28 ans	11	74	0	Pas d'anémie	0	Non significative
Femme 18 ans	10.9	83	Ferritine CRP TSH	Saignement gynécologiques	Supplémentation en fer	0
Homme 58 ans	10	93	0	Insuffisance rénale chronique sévère	Adressé chez néphrologue	Cause évidente
Femme 32 ans	10.8	87	Ferritine CRP TSH	Inflammatoire	Surveillance	0
Femme 70 ans	11.3	102	0	Insuffisance hépatique	Adressé en gastroentérologie	Cause évidente
Homme 49 ans	12.2	77	Ferritine CRP TSH	Saignement digestif	Adressé en gastroentérologie	0

Titre : Stratégies d'exploration des anémies en médecine générale : état des lieux et limites.

Résumé :

Contexte : L'anémie est un problème fréquent en France. Elle est responsable d'une morbidité spécifique mais peut aussi être le symptôme d'une pathologie sous-jacente. Le diagnostic et l'exploration des anémies sont réalisés de manière hétérogène avec de nombreux écarts aux recommandations en médecine générale.

Objectif : Notre étude a pour objectif de décrire les stratégies d'exploration des anémies en médecine générale pour objectiver les écarts aux recommandations mais surtout mieux comprendre les raisons spécifiques.

Méthode : Etude rétrospective de 70 cas d'anémies inclus, chez 10 praticiens au total, par une analyse systématique des numérations prescrites avec comparaison des marqueurs biologiques prescrits en pratique courante à un gold standard construit à partir des recommandations actuelles.

Résultats : Des écarts importants aux recommandations sont mis en évidence avec 93.75% des cas d'anémies microcytaires et 100% des cas d'anémies non microcytaires qui ne sont pas explorés ou selon une stratégie différente de celle recommandée pour le profil de l'anémie.

Discussion : Il existe une forte contradiction entre les connaissances théoriques des praticiens et ce qu'ils font en pratique. Cela soutient un fort impact du contexte et de la complexité de la médecine générale avec une pratique en situation réelle difficilement modélisable.

Conclusion : La sous-exploration et les écarts au gold standard induisent potentiellement une perte de chance qui devrait être objectivée par une nouvelle étude. Dans le cas où cela serait prouvé nous devrions repenser les stratégies de formation et de sensibilisation en prenant en compte la complexité des pratiques et plus seulement avec la proposition d'outils d'aide diagnostique décontextualisés.

Mots clés : anémie, recommandations, médecine générale, stratégie diagnostique, explorations biologiques

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06