

# Anémies nutritionnelles

## Points à comprendre

- Les anémies nutritionnelles sont des anémies liées à une carence en un ou plusieurs des éléments entrant dans la synthèse de l'hémoglobine : essentiellement fer, vitamine B12 et acide folique, accessoirement, cuivre et zinc. Suivant l'étiologie, l'anémie sera hypochrome ou normochrome, c'est ce premier élément qui orientera la démarche diagnostique.
- Le déficit est dû à un déséquilibre entre apports et besoins. L'anémie est le dernier stade de la carence, elle surviendra d'autant plus vite que les réserves de l'organisme sont faibles par rapport aux besoins.

## A savoir absolument

### Les anémies hypochromes

#### Anémie par carence martiale

C'est la plus fréquente des anémies, survenant aussi bien dans les pays du tiers monde que dans les pays riches à l'alimentation déséquilibrée, elle toucherait, selon une estimation de l'OMS, 500 à 800 millions de personnes.

#### Physiopathologie de la carence en fer

(voir *Pour approfondir : Physiopathologie de la carence en fer*)

#### Diagnostic

##### Biologique

L'anémie par carence martiale est une anémie hypochrome, l'hypochromie étant définie par une baisse de la teneur moyenne en hémoglobine (TGMH) exprimée en picogrammes et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), elle est classiquement microcytaire (diminution du volume globulaire moyen, mais cet élément peut manquer en cas de déficit associé en folates ou en vitamine B12). La baisse de la ferritine (*voir Pour approfondir : Diagnostic biologique de la carence en fer*), en présence d'une telle anémie, est pathognomonique de la carence martiale.

#### Clinique

La clinique est souvent pauvre et les signes peuvent même être absents. En effet, l'installation insidieuse de l'anémie peut conduire à une adaptation plus ou moins consciente, marquée par une économie de l'activité physique. Quand signes cependant il y a, il faut distinguer les signes de l'anémie en général (pâleur conjonctivale, asthénie, dyspnée d'effort...) de ceux de l'anémie ferriprive en particulier (notamment altération des phanères et des muqueuses digestives). Par ailleurs, un syndrome particulier tout à fait caractéristique de la carence en fer est le syndrome de Pica (*voir : Pour approfondir*).

#### Différentiel

La carence martiale doit être distinguée des autres anémies hypochromes : la thalassémie et les anémies inflammatoires.

– les *anémies inflammatoires* sont évoquées sur :

- le contexte clinique : atteinte de l'état général, fièvre, sueurs ;
- les éléments biologiques : élévation importante de la vitesse de sédimentation et des protéines de l'inflammation, la ferritine est également augmentée ;

– les *thalassémies* évoquées chez des sujets originaires du Bassin méditerranéen ou d'Afrique, en présence d'une hépatosplénomégalie et l'association à un fer sérique normal ou augmenté, l'électrophorèse de l'hémoglobine permet de confirmer le diagnostic.

Toutefois, ces anémies peuvent être associées à une carence en fer. L'association d'un syndrome inflammatoire et d'une carence en fer est fréquente, notamment chez le sujet âgé. En présence d'un syndrome inflammatoire, des valeurs de ferritine comprises entre 20 et 90 mg/l doivent faire évoquer la carence martiale. On a proposé dans ce cas le dosage des récepteurs de la transferrine, mais il n'est pas de pratique courante et dans le doute, la réponse à un traitement martial doit être étudiée. Dans tous les cas, la prise en compte de l'ensemble du tableau biologique est nécessaire (*tableau I*).

#### Etiologique

Les besoins quotidiens ne représentent que 1/100 à 1/400 des réserves de fer. De plus, l'organisme dispose de différents mécanismes pour se protéger de la

**Tableau I**  
Diagnostic des anémies hypochromes

Examens biologiques	Carence martiale infra-clinique	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Carence martiale + anémie inflammatoire	Thalassémie	Anémie sidéroblastique
Ferritine	↓	↓↓	N ou ↑	N	N ou ↑	↑
Transferrine	N	↑	↓	↓	N ou ↓	N ou ↓
Coefficient de saturation	N	↓	N ou ↓	↓	↑	↑
Fer sérique	N	↓	N ou ↓	↓	N ou ↑	↑
Hémoglobine	N	↓	↓	↓	↓	↓
TCMH	N	↓	N ou ↓	N ou ↓	↓	↓
Ferritine érythrocytaire	N	↓	N	↓	↑↑	↑

carence en fer : 1) le fer des globules rouges est réutilisé, 2) l'absorption du fer augmente en fonction des besoins. Toutefois, l'équilibre entre apports et besoins peut être compromis dans différentes circonstances : augmentation des besoins, augmentation des pertes et insuffisance d'apport ou d'absorption.

#### Augmentation physiologique des besoins ou insuffisance d'apports

En dehors de toute pathologie, ou d'une dénutrition plus globale, la carence en fer peut se voir dans trois circonstances (*voir Pour approfondir : Apports alimentaires en fer et biodisponibilité*) :

Chez le nourrisson de 0 à 30 mois

– Les besoins sont élevés en raison de la relative faiblesse des réserves (notamment chez le prématuré ou en cas de grossesse multiple) et de la rapidité de la croissance. C'est ainsi que les besoins quotidiens de la première année de la vie, rapportés au kilo de poids corporel, sont 8 fois supérieurs à ceux d'un adulte de sexe masculin. Le lait de femme et le lait de vache contiennent des quantités de fer relativement proches, de l'ordre de 0,5 à 1 mg/l. Cependant, la biodisponibilité du fer contenu dans le lait de femme est bien meilleure, de l'ordre de 50 %, voire plus, tandis qu'elle n'est que de 5 à 10 % pour le lait de vache. En outre, le lait de vache peut entraîner un saignement digestif chez le nourrisson.

La carence martiale est donc favorisée par un sevrage précoce non relayé par un lait enrichi en fer et par une diversification tardive de l'alimentation.

Chez l'adolescente

8 % des adolescentes françaises ont une anémie ferriprive. – les besoins sont augmentés par la conjonction de deux phénomènes :

- la croissance ; pendant la période de croissance maximale, 280 mg de fer par an sont nécessaires pour maintenir le taux d'hémoglobine,
- l'apparition des règles qui représentent à cette période de la vie une perte de 175 mg par an avec une importante variabilité individuelle.

Chez la femme en période d'activité génitale

– *En dehors de la grossesse*, les pertes en fer liées aux menstruations sont très variables, elles dépendent de facteurs

individuels et du mode de contraception : les contraceptifs oraux diminuent les pertes alors que le stérilet les double. C'est ainsi, qu'en dehors de toute pathologie, les besoins en fer sont supérieurs à 1,7 mg par jour chez 30 % des femmes.

Pour couvrir ces besoins, il faut un apport de 11 mg de fer par jour si 15 % du fer ingéré est absorbé, ce qui est le cas dans un régime occidental ; or, 50 % des femmes françaises ont des apports inférieurs à 10 mg par jour. L'absorption du fer augmente avec les besoins, mais, chez la femme non prégnante, elle atteint un plateau lorsque les besoins dépassent 1,8 mg par jour. Un certain nombre de femmes ne compensent donc pas leurs pertes. Ces quelques chiffres expliquent que 94 % des anémies chez les femmes de moins de 50 ans soient associées à une carence martiale.

– *Chez la femme enceinte*, l'anémie ferriprive touche 9 à 37 % des femmes enceintes. Le coût total en fer d'une grossesse est d'environ 500 mg. Pour couvrir ce besoin, 2,5 mg par jour sont nécessaires, ce qui représente un apport de 17 mg ; or, les apports moyens des femmes enceintes sont de 12 mg par jour et 25 % d'entre elles ont, en France, des apports inférieurs à 8,3 mg par jour. Deux facteurs interviennent pour prévenir l'anémie : l'augmentation de l'absorption du fer pendant la grossesse, en fin de grossesse, les capacités d'absorption du fer sont multipliées par un facteur allant de 3 à 10, et l'état des réserves. Normalement de 500 mg, elles correspondent à la quantité de fer nécessaire pour la grossesse. Si elles sont faibles en début de grossesse (grossesses répétées ou contraception antérieure par stérilet), le risque d'anémie est très important en l'absence de supplémentation.

#### Augmentation des pertes

Pour les pertes pathologiques, il faut retenir à ce sujet l'équivalence suivante : 10 ml de sang = 5 mg de fer. Les causes sont des saignements chroniques, essentiellement gastro-intestinaux chez l'homme et les femmes ménopausées, et gynécologiques chez la femme en âge de procréer. La pratique de l'hémocult n'a guère d'intérêt chez l'homme, puisqu'il faut rechercher en pratique une cause gastro-intestinale ; elle garde en revanche un intérêt chez la femme. Pour les autres saignements (saignements urinaires, hémosidérose pulmonaire, hémolyse intra-vasculaire...), les pertes sont plus modestes et ne

portent véritablement à conséquence qu'en cas de facteurs associés (ex. du sujet âgé cumulant une insuffisance des apports quantitative et qualitative (moins de protéines animales), une diminution de l'absorption du fer par hypochlorhydrie gastrique, et des pertes par traitement anti-inflammatoire ou hémorroïdes...). Chez le prématuré, les bilans sanguins itératifs sont à prendre en considération. Les pertes de fer physiologiques et pathologiques sont examinées plus en détail (*voir Pour approfondir : Pertes normales et anormales en fer*).

### Les troubles de l'absorption

L'anémie ferriprive peut révéler une malabsorption. Suivant l'étiologie, différents mécanismes peuvent s'intriquer pour concourir à l'anémie : saignements, syndrome inflammatoire ou même saturnisme dans les cas de Pica (*voir Pour approfondir : Pica*).

### Les autres anémies hypochromes d'origine nutritionnelle

#### Carence en cuivre

Elle est exceptionnelle, on l'observe :

- dans certains cas d'alimentation parentérale prolongée,
- lors de prise excessive de zinc sous forme de supplémentation (le zinc inhibe l'absorption du cuivre). Elle est évoquée devant l'association d'une neutropénie à l'anémie dans un contexte évocateur et confirmée par l'effondrement de la cuprémie et de la céruléoplasmine.

#### Carence en vitamine B6

Très rare, car la vitamine B6 est largement répandue dans l'alimentation.

Elle peut être liée à certaines prises médicamenteuses qui inhibent la vitamine B6 (INH, pénicillamine) ou dans le cadre de malabsorption. Le diagnostic est confirmé par l'élévation de l'activité des transaminases érythrocytaires associée à la baisse de la vitamine B6 et du pyridoxal 5 phosphate.

## Les anémies mégaloblastiques

95 % des anémies mégaloblastiques sont liées à une carence en vitamine B12, en acide folique ou à l'association des deux.

### Physiopathologie des anémies mégaloblastiques (*voir Pour approfondir : Physiopathologie des anémies mégaloblastiques*)

#### Diagnostic

##### Clinique

- les signes cliniques de l'anémie sont inconstants et fonction de la vitesse d'installation de l'anémie : les signes sont mêmes exceptionnels pour la vitamine B12 dont la carence ne se traduit par une anémie qu'au terme de plusieurs années ; l'apparition est lente pour la carence en vitamine B12 ; la carence se manifeste par contre plus rapidement pour les folates, en l'espace de quelques semaines) ;
- l'atteinte muqueuse, avec une glossite atrophique classique ;
- les signes neurologiques, qui comprennent des signes périphériques touchant les voies longues dans la carence en vitamine B12, à l'origine d'une neuropathie sensitive distale et symétrique et d'une atteinte pyramidale, et des

signes centraux dans les deux types de carence, avec des troubles de la mémoire, voire un état pseudo-démontiel.

#### Biologique

##### Caractérisant l'anémie mégaloblastique

- numération formule : anémie normochrome macrocytaire, la teneur globulaire moyenne en hémoglobine est normale ou augmentée, le volume globulaire moyen est augmenté. Elle s'accompagne fréquemment d'une neutropénie et d'une thrombopénie ;
- frottis : présence de macrocytes, de macro-ovalocytes, une anisopoikilocytose et des corps de Jolly ;
- biopsie médullaire, habituellement inutile, elle confirme le caractère mégaloblastique de l'anémie.

##### Identifiant la carence vitaminique

- la vitamine B12 sérique,
- les folates sériques et érythrocytaires,
- en présence d'une anémie mégaloblastique, la chute de la vitamine B12 et/ou des folates confirme la carence, et il est rarement nécessaire de recourir à des tests plus sensibles basés sur l'évaluation des conséquences biochimiques de la carence,
- dosage des métabolites sanguins : acide méthylmalonique et homocystéine.

#### Différentiel

Il convient d'écarter :

- les macrocytoses sans anémie. Les causes les plus fréquentes sont : l'alcoolisme, les pathologies hépatiques, et l'hypothyroïdie ;
- les mégaloblastoses iatrogènes avec les traitements inhibant la synthèse de DNA (tels que le méthotrexate et l'aminoptérine) et le triméthoprime, et toxiques, avec l'exposition professionnelle au NO<sub>2</sub>. Les causes cumulées peuvent induire rapidement une carence profonde (ex. méthotrexate + triméthoprime) ;
- les maladies métaboliques avec mégaloblastose. Elles sont rares et surtout le fait d'anomalies congénitales du métabolisme de la vitamine B12 et des folates ;
- enfin, les anémies mégaloblastoïdes, et en particulier la myélodysplasie du sujet âgé, qui requiert une analyse cytologique soigneuse ; l'anémie réfractaire simple ; l'anémie sidéroblastique acquise ; la leucémie myélomonocytaire chronique.

#### Etiologique

##### Carence en vitamine B12

Défaut d'apport

Le rapport des réserves de cobalamine aux besoins quotidiens est de 1 000 pour 1. Il est donc très rare de rencontrer une carence en cobalamine strictement alimentaire. Elle peut se voir :

##### Chez l'adulte

En cas de régime strictement végétarien (sans lait ni œufs), très prolongé. En effet, la vitamine B12 n'est ni synthétisée, ni stockée dans les plantes. Toutefois, même dans ce cas, la carence en cobalamine n'est pas systématique. Les réserves sont basses, les mécanismes d'absorption sont donc augmentés, ce qui permet de maintenir un état stable grâce à une absorption maximale de la vitamine B12 synthétisée dans le grêle par les bactéries et de celle sécrétée dans la bile. Il faut un facteur associé, comme une carence en fer qui entraîne une atrophie de la muqueuse gastrique, pour que survienne la carence.

*Chez l'enfant de mère végétarienne*

Leurs réserves sont faibles à la naissance et le lait de leur mère est pauvre en vitamine B12. La carence survient s'ils sont également soumis à un régime végétarien, les symptômes surviennent dans la première année de la vie et sont principalement neurologiques : convulsion, retard psychomoteur qui n'est pas toujours réversible après traitement.

## Défaut d'absorption

La digestion et l'absorption de la vitamine B12 liée aux aliments passent par plusieurs étapes (*voir Pour approfondir : Digestion et absorption de la vitamine B12*) : une malabsorption de la vitamine B12 peut donc avoir différentes origines.

*Anémie de Biermer*

C'est la cause la plus fréquente de déficit en vitamine B12 dans les pays occidentaux. Elle résulte du tarissement de la sécrétion du facteur intrinsèque par l'estomac. Elle associe :

- des signes digestifs : atrophie gastrique avec achlorhydrie ;
- des signes neurologiques de carence en vitamine B12 ;
- l'anémie est absente dans 35 % des cas, notamment en cas de traitement intempestif par les folates.

Le diagnostic repose sur :

- la présence d'anticorps anti-facteur intrinsèque, ce signe très sensible n'est pas spécifique, mais la présence d'anticorps associée à un déficit avéré en cobalamine assure le diagnostic, rendant inutiles les autres examens ;
- le test de Schilling mesure la radioactivité urinaire après ingestion de vitamine B12 marquée. Si moins de 10 % de la radioactivité ingérée est retrouvée dans les urines, un deuxième test est réalisé en associant le facteur intrinsèque, ce qui augmente l'excrétion en cas d'anémie de Biermer.

*Les autres malabsorptions*

Dans ces cas, le test de Schilling classique peut être normal. Pour mettre en évidence la malabsorption, il faut faire ingérer la vitamine marquée avec un aliment comme le jaune d'œuf (*tableau IV*). Les causes sont diverses :

- défaut d'acidité gastrique ou de pepsine :
  - gastrectomie ;
  - achlorhydrie ;
  - prise prolongée d'antacides ;
- excès d'acidité duodénale :
  - Zollinger-Ellison ;
- insuffisance pancréatique,
- atteinte iléale pariétale (*voir malabsorptions*),
- parasitoses intestinales, notamment parasitoses intestinales où le parasite capte la cobalamine.

## Défaut de transport de la vitamine B12

Déficit en transcobalamine II qui lie la cobalamine dans le plasma et la transporte dans les cellules. Ce déficit va se traduire chez l'enfant par une anémie mégalo-blastique, associée à une susceptibilité accrue aux infections. Les symptômes neurologiques sont minimes. Les taux de vitamine B12 et de folates sont normaux, mais le test de Schilling est perturbé.

*Les carences en folates*

Défaut d'apport

Dans la mesure où l'homme ne peut en effectuer la synthèse en folates, les apports sont exclusivement d'origine alimentaire. Les aliments les plus riches sont les légumes

à feuilles vertes (d'où d'ailleurs le nom de folate : *folium* = feuille en latin) et les salades ; viennent ensuite le foie, les fruits, les graines, les fromages fermentés et les œufs. Les folates étant très labiles, il faut tenir compte de la décroissance de la teneur des aliments avec le stockage et surtout la cuisson. Le rapport entre les réserves normales et les besoins quotidiens étant de 100 pour 1, c'est-à-dire moins élevé que pour la vitamine B12, la sensibilité du statut en folates vis-à-vis des apports est plus grande que pour la vitamine B12.

La carence en folates frappe plus particulièrement certaines populations :

- les adolescentes, quand les crudités sont peu représentées et la consommation énergétique totale volontairement réduite ;
- la femme enceinte, en particulier quand l'alimentation est peu variée car les besoins sont doublés ou triplés au cours de la grossesse. Un apport en folates insuffisant avant la grossesse ou au cours des premiers mois augmente le risque de défaut de fermeture du tube neural (*spina-bifida*) ;
- les sujets alcooliques, en raison de mécanismes conjugués (diminution des apports et de l'absorption des folates). Les alcools distillés sont toutefois en général riches en acide folique, tandis que la bière et le vin n'en contiennent pas ;
- chez les sujets combinant les facteurs, tels que la prise d'alcool, prise d'anticonvulsifs et infection intercurrente ;
- le sujet âgé, en raison de l'alimentation peu diversifiée non rarement associée à une achlorhydrie gastrique. La carence peut alors entraîner des troubles de la mémoire et aggraver ou simuler une démence sénile.
- chez l'enfant, la carence en folates peut se voir en cas d'apport de lait pauvre en folates comme le lait de chèvre.

## Augmentation des pertes

- hémodialyse,
- anémies hémolytiques et proliférations malignes.

## Malabsorptions

Une carence en folates peut se voir dans la plupart des malabsorptions. Le diagnostic repose sur la démonstration de la maladie par des tests appropriés, tels que le test au D xylose, en sachant qu'une carence en folates peut induire une atrophie villositaire.

**Les anémies hémolytiques**

Les anémies hémolytiques d'origine nutritionnelle sont exceptionnelles. Elles ne se voient que dans l'avitaminose E. Celle-ci s'observe chez le nouveau-né ou le prématuré, lorsqu'il existe des anomalies du transport des tocophérols. Cette affection rarissime se traduit ensuite par l'apparition d'une neuropathie périphérique, réversible sous supplémentation par la vitamine E. Elle est liée à une anomalie de la protéine hépatique de liaison du tocophérol.

**Traitement***Anémies par carence martiale*

En dehors des rares cas où la prise de fer est contre-indiquée par voie orale, le traitement se fait par administration *per os* de sels ferreux, mieux absorbés que les sels ferriques.

La dose quotidienne est de 100 à 200 mg de fer métal par jour chez l'adulte et de 6 à 10 mg par kg et par jour chez l'enfant à partir de un mois.

Le traitement est mieux toléré lorsque le fer est pris lors du repas, il vaut toutefois mieux éviter de prendre le fer en même temps que du fromage, du lait ou des produits laitiers qui diminuent l'absorption de 30 à 50 %.

La prescription initiale doit être de deux mois, l'efficacité étant contrôlée sur la numération-formule. Un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/l après 1 mois de traitement doit faire évoquer plusieurs hypothèses :

- non-suivi de la prescription, les selles dans ce cas ne sont pas noires ;
- persistance d'une fuite sanguine ;
- association non dépistée (thalassémie, carence en folates ou en B12) ;
- malabsorption du fer ;
- infection intercurrente.

Deux semaines après l'arrêt du traitement, le contrôle de la ferritine est souhaitable. Si le taux reste bas, la prolongation du traitement pendant deux mois s'impose.

### Carences en vitamine B12 et en folates

Le traitement vitaminique a deux buts : corriger le déficit et les anomalies qui en résultent et prévenir la rechute. Il ne doit être commencé que lorsque l'on connaît la nature exacte de la carence vitaminique.

En effet, l'anémie de la carence en cobalamine se corrige partiellement avec l'apport de folates et *vice versa*, mais les anomalies neurologiques continuent d'évoluer.

### Carence en vitamine B12

La vitamine doit être administrée par voie parentérale, la carence étant presque toujours liée à une malabsorption. On peut utiliser soit de la cyanocobalamine, soit de l'hydroxocobalamine ; cette dernière est préférable, étant mieux liée aux protéines de liaison plasmatiques.

La posologie initiale est de 1 000 à 5 000 µg par jour ou tous les deux jours. Après correction des anomalies, un traitement de maintenance par une injection mensuelle est nécessaire, il doit être maintenu à vie en cas d'anémie de Biermer.

### Carence en folates

Deux formes sont disponibles, l'acide folique et sa forme réduite, l'acide folinique, ce dernier doit être réservé aux cas où existe un blocage du métabolisme de l'acide folique. Dans les autres cas, l'acide folique, moins coûteux, doit être préféré.

Le traitement habituel consiste en l'administration *per os* de 5 mg/jour d'acide folique. En cas de malabsorption, l'administration se fera par voie parentérale.

### Suivi du traitement

Dans les deux cas, l'efficacité du traitement sera contrôlée sur la numération-formule qui se normalise après 8 semaines.

Une réponse incomplète doit faire évoquer une pathologie associée, la plus fréquente étant la carence martiale. Il se peut aussi que les patients traités par une seule vitamine aient une carence double, notamment en cas de malabsorption.

Le traitement étiologique doit être associé pour prévenir la rechute. Dans certains, cas comme l'anémie de Biermer, le traitement doit être continué à vie, ce qui nécessite une éducation du patient et de sa famille.

## Points essentiels à retenir

- La carence martiale domine les anémies carenciales. Carence et même anémie sont rencontrées quotidiennement dans la pratique médicale, et constituent de ce fait un véritable problème de santé publique.
- L'anémie microcytaire ne constitue que le stade ultime de la carence. Cependant, que la carence en fer soit compliquée d'anémie ou pas encore, la démarche étiologique doit être menée de la même façon.
- La majorité des carences martiales touche la femme ; les pertes d'origine gynécologique, qui représentent de très loin le premier mécanisme, sont trop souvent sous-estimées.
- Une anémie mégaloblastique doit faire rechercher une carence en fer ou en folates.
- Si les métabolismes de la vitamine B12 et des folates sont intriqués, c'est la carence spécifique qu'il faut cependant traiter, seul garant de la protection neurologique dans la carence en vitamine B12.
- Une carence en vitamine B12 doit faire rechercher une malabsorption, elle n'est pratiquement jamais liée à un défaut d'apport isolé

## Pour approfondir

### Physiopathologie de la carence en fer

Le fer est nécessaire à la phase finale de la synthèse intramitochondriale de l'hème dans l'érythroblaste, sa carence va donc entraîner une anémie hypochrome. L'anémie n'apparaît qu'après plusieurs mois de déséquilibre du bilan qui évolue en trois étapes (figure 1) :

- 1) *déficit en fer* : les stocks en fer du foie, de la rate et de la moelle sont diminués. La ferritine qui reflète ces stocks est basse (inférieure à 15 µg/l), à ce stade, les récepteurs de la transferrine sont également augmentés par un mécanisme de rétrocontrôle positif ;
- 2) *diminution du transfert du fer aux hématies* qui va se traduire par :
  - une diminution de la saturation de la transferrine (STF) (inférieure à 16 %),
  - une augmentation de la capacité totale de fixation du fer (CTF) (supérieure à 400 µg/100 ml),
  - une augmentation des porphyrines libres érythrocytaires (PLE) (supérieures à 70 µg/100 ml d'érythrocytes),
- 3) *anémie*, l'hémoglobine est inférieure à 12 g/l, le fer sérique est bas.

### Diagnostic biologique de la carence en fer

Le dosage de la ferritine sérique est le seul test nécessaire pour établir le diagnostic de carence en fer. Il s'agit en effet du test biologique courant permettant d'évoquer le plus précocement un appauvrissement des réserves tissulaires ; sa spécificité est absolue, car une hypoferritinémie est le signe exclusif d'une carence martiale. Sa sensibilité en revanche peut poser problème. Les situations sont en effet assez nombreuses où les résultats du dosage de la ferritine posent des problèmes d'interprétation, et où une concentration de ferritine sérique peut être normale, voire élevée quand la carence en fer n'est pas encore compliquée d'anémie :

- comparativement aux sujets adultes, le taux de ferritine n'est pas un aussi bon marqueur chez les nourrissons et les enfants, chez qui la mobilisation des réserves intervient trop lentement pour faire face aux besoins médullaires. Le coefficient de saturation en fer de la transferrine (et non pas du sérum) assure alors un diagnostic assez précoce, avant l'installation de l'anémie. On

admet qu'un coefficient de saturation (qui est le rapport fer sérique/capacité totale de fixation de la transferrine) inférieur à 0,16 suggère une carence ;

– plusieurs pathologies interfèrent avec le taux de ferritine. Il s'agit des inflammations et des infections au premier chef, pour des raisons de fréquence ; elles sont à l'origine d'une séquestration anormale de ferritine dans les macrophages ; les cancers aussi, où plusieurs facteurs peuvent être associés (invasion tumorale, libération accrue de ferritine, cytotoxicité des médicaments, épisodes infectieux ou inflammatoires itératifs, saignements, transfusions...) ; et les hépatopathies enfin, où la ferritine peut être libérée dans le plasma par cytolyse.

Les situations diagnostiques difficiles doivent faire raisonner sur un faisceau d'arguments concordants, plutôt que sur un seul critère. Quand le doute persiste, deux possibilités s'offrent au clinicien : soit attendre la normalisation du processus pathologique interférant, dans la mesure du possible naturellement, soit compléter l'investigation biologique par des investigations biologiques plus sophistiquées. Le dosage de la ferritine érythrocytaire a été proposé car sa concentration est un bon reflet de l'équilibre entre l'apport de fer aux érythroblastes et le niveau d'hémoglobinosynthèse. Chez le nouveau-né, la ferritine érythrocytaire s'avère effectivement un bien meilleur reflet des réserves constituées *in utero* que la ferritine sérique. La diminution de la concentration en ferritine érythrocytaire objective l'épuisement des réserves ; cette concentration n'est par contre pas influencée par les syndromes inflammatoires, ce qui fait tout l'intérêt de ce dosage. La seule limitation est celle d'une hémoglobinopathie. D'autres investigations ont été proposées (telles que les dosages des récepteurs solubles de la transferrine, de la protoporphyrine érythrocytaire, ou du lévulinate érythrocytaire), mais elles ne sont pas avérées utilisables en pratique clinique.

### Syndrome de Pica

Ce syndrome résulte d'un trouble du comportement dont l'origine demeure mystérieuse. Il s'agit d'un appétit anormal pour l'amidon (amylophagie), la glace (pagophagie) ou l'argile (géophagie). L'amidon et l'argile peuvent lier le fer au niveau du tube digestif, avec pour double conséquence possible une carence en fer et une augmentation de l'absorption intestinale du plomb. La toxicité du plomb est en partie liée à l'arrêt de la synthèse de l'hème dans les tissus neuraux, processus favorisé par la carence en fer.

### Apports alimentaires en fer et biodisponibilité

L'originalité du métabolisme du fer tient au fait qu'il s'effectue pratiquement en circuit fermé.

En effet, le fer ayant servi à la synthèse de l'hémoglobine est récupéré après la destruction des globules rouges (qui libère chaque jour 20 mg de fer), puis est réutilisé pour la formation des hématies. Aussi, pour un pool corporel total de 4 g chez l'homme et de 2,5 g/l chez la femme, les pertes quotidiennes de fer ne représentent normalement que 1 à 2 mg, soit un rapport de 1 000 à 4 000 pour 1. Cette faible dépendance envers l'extérieur en temps habituel est cependant critiquée quand les pertes sont accrues ou quand les besoins sont augmentés et que l'alimentation n'assure pas la compensation : il en résulte nécessairement un déséquilibre de la balance en fer.

Le fer alimentaire existe sous deux formes : le fer héminique et le fer non héminique. Le fer héminique est incorporé dans la structure de l'hémoglobine, la myoglobine, et d'enzymes hémoprotéiques ; il est présent seulement dans les produits carnés. La biodisponibilité est d'environ 25 % ; elle est peu influencée par les différents constituants du repas et les réserves en fer. Le fer héminique représente au total 10 à 13 % du fer alimentaire consommé en France. Le fer non héminique est présent dans des enzymes non hémiques et dans les formes de transport (par la transferrine) et de réserve ; les sources sont essentiellement des aliments d'origine végétale (céréales, légumes secs, fruits), mais aussi d'origine ani-

male (produits laitiers). Si le fer non héminique représente donc l'essentiel du fer alimentaire consommé en France (87 à 90 %), sa biodisponibilité est bien plus faible que celle du fer héminique. Elle est en moyenne de 1 à 10 % et en général inférieure à 5 % ; elle est toutefois fortement influencée par la composition du repas et l'état des réserves en fer. En effet, le fer non héminique libéré des complexes auxquels il est lié dans les aliments intègre un pool dans la lumière intestinale, où il peut être réduit, chélaté, ou rendu insoluble. L'absorption est alors sous l'influence conjuguée de facteurs facilitateurs ou inhibiteurs de l'absorption. C'est ainsi que les chairs animales et certains acides organiques, dont l'acide ascorbique (vitamine C), augmentent l'absorption, tandis que les polyphénols dont les tannins, les phytates, les fibres celluloses, les phosphates, le calcium, et certains types de protéines réduisent cette absorption. Ces éléments se retrouvent en particulier dans les aliments suivants : le thé, le café, le jaune d'œuf et le son. Les tannins du thé sont les plus puissants inhibiteurs de l'absorption du fer connus : dans le petit déjeuner type en Occident, la consommation de thé est associée à une diminution de l'absorption du fer non héminique d'environ 60 %. L'influence des phytates et des fibres celluloses est à prendre en considération, en raison de la promotion faite pour la consommation de végétaux et de fibres dans l'« alimentation santé ». Au total, en Occident, les produits carnés représentent environ un tiers de l'apport total en fer et les céréales 20 à 30 % ; viennent ensuite les fruits et les légumes, et encore après les racines et les tubercules amylicés. L'absorption de fer est plus élevée chez la femme que chez l'homme, et dans la grossesse. Enfin, l'absorption du fer non héminique est influencée par le statut en fer de l'organisme : des réserves faibles augmentent cette absorption. Les études isotopiques ont en effet montré que le coefficient d'absorption est en moyenne de l'ordre de 10 à 12 % chez les hommes adultes ayant un statut en fer normal, et jusqu'à 15 à 20 % avec le même type d'alimentation en situation de carence en fer. Cependant, ce phénomène compensatoire est limité.

### Pertes normales et anormales en fer

La médiane des pertes menstruelles est de 25 à 30 ml/mois, ce qui correspond à des pertes en fer de 12,5 à 15 mg/mois, soit, rapporté à la journée, 0,4 à 0,5 mg/jour qui viennent s'ajouter aux pertes basales habituelles (ces dernières ont pu mesurer directement par méthode isotopique à 14 mg/kg/jour, soit 0,9 à 1 mg/jour, dont 2/3 au niveau du tractus intestinal). Cependant, il existe des écarts importants : 10 % des femmes ont des pertes menstruelles de plus de 80 ml/mois ; s'agissant des pertes quotidiennes totales en fer, 50 % des femmes ont des pertes > 1,3 mg, 10 % > 2,1 mg, et 5 % > 2,4 mg. De nombreux facteurs influencent le volume des règles, parmi lesquels l'hérédité, la masse corporelle, l'adiposité, la parité et surtout les méthodes contraceptives : les contraceptifs oraux peuvent diminuer de 50 % le volume des règles, tandis que les dispositifs intra-utérins peuvent l'augmenter d'un facteur 2. Ainsi, nombre de filles ou de femmes ont des pertes en fer 2 fois plus importantes que dans le sexe masculin. Les pertes sanguines pathologiques ont généralement d'origine digestive. Elles sont souvent insidieuses. Les symptômes sont alors seulement en rapport avec l'anémie. Les causes les plus fréquentes sont les ulcères, la gastrite, les hémorroïdes, les angiodyplasies et les tumeurs bénignes et malignes du côlon. Si les hémorroïdes et la prise de salicylates sont souvent responsables de la présence de sang dans les selles, ils rendent rarement compte d'une déperdition significative. Chez environ 15 % des patients ayant un saignement digestif documenté, l'origine demeure inconnue, même après les investigations radiologiques et endoscopiques. Restent alors à discuter les infections parasitaires et, en particulier, l'ankylostomiase en zone tropicale, mais aussi trichocéphalose et bilharziose, les télangiectasies héréditaires (maladie de Rendu-Osler), et les troubles de la coagulation et de la fonction plaquettaire.

**Physiopathologie des anémies mégalo-blastiques**

Les anémies mégalo-blastiques sont définies par une anomalie de synthèse de l'ADN. Ce sont les cellules à renouvellement rapide qui sont affectées en premier lieu, et en particulier les précurseurs hématopoïétiques et les cellules épithéliales digestives. La division des cellules est ralentie, mais le développement du cytoplasme demeure normal ; ceci rend compte de l'accroissement de taille. Les cellules érythroïdes mégalo-blastiques médullaires sont fragiles et détruites en grand nombre, caractérisant une érythropoïèse inefficace. Les anémies mégalo-blastiques font intervenir une carence en vitamine B12, en folates, ou l'association des deux. Elle résulte du blocage du thymidilate (thymidine monophosphate) qui nécessite en effet à la fois de la vitamine B12 et des folates. Les conséquences sont donc une mégalo-blastose pour la moelle, mais aussi une

atrophie villositaire (ce qui est source de confusion avec l'atrophie causale de la malabsorption en vitamine B12, qu'elle vient donc encore aggraver) et une dysplasie cellulaire repérable aux frottis vaginaux (frottis de stade IV).

**Digestion et absorption de la vitamine B12**

- Au niveau de l'estomac : l'acidité gastrique et la pepsine libèrent la vitamine B12 de ses liaisons protidiques avec les aliments, elle est ensuite liée à une haptocorrine d'origine salivaire.  
 - Au niveau du grêle ; le pH alcalin permet aux enzymes pancréatiques de dégrader l'haptocorrine et de libérer la cobalamine alimentaire et biliaire, permettant sa liaison avec le facteur intrinsèque dans le duodénum. Le complexe vitamine B12-facteur intrinsèque passe ensuite dans l'iléon où sont situés les récepteurs du facteur intrinsèque.

carence infra-clinique → carence mineure → carence majeure → anémie carentielle

fer médullaire ↓

ferritine ↓

ferritine ↓

ferritine ↓

ferritine ↓ ↓

coef. saturation ↓

coef. saturation ↓

coef. saturation ↓ ↓

TCMH ↓

TCMH ↓

transferrine ↑

transferrine ↑

ferritine érythro. ↓

ferritine érythro. ↓ ↓

fer sérique ↓

hémoglobine ↓

VGM ↓

**Figure 1**

De la carence en fer à l'anémie : déroulement chronologique

**Pour en savoir plus**

Galacteros F., Goldcher A. - Les anémies hypochromes microcytaires. *Encycl. Med. Chir. (Paris-France), Sang 13003 A10, 3-1989; 16 p.*

Hématologie et oncologie. In : *Principes de médecine interne. Harrison T.R. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1992; 1491-645.*

CNERNA-CNRS, Martin A. coordonnateur. - *Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3<sup>e</sup> éd. Tec et Doc, Paris, 2001.*

Zittoun J., Potier de Courcy. - *Acide folique. Encycl. Méd. Chir. (Elsevier, Paris), Hématologie, 13-001-G-10, Endocrinologie-Nutrition, 10-550-A-10, 1996; 4 p.*