

Anémie ferriprive

Introduction

- Le fer est un élément indispensable à la vie. Il joue un rôle essentiel dans plusieurs processus biologiques notamment au niveau du transport de l'oxygène par l'hémoglobine, du transfert d'électrons et de l'activité de plusieurs enzymes dont celles impliquées dans la synthèse de l'ADN
- Au pH physiologique, le fer existe majoritairement sous forme de cation trivalent (Fe III) ce qui favorise l'insolubilité du métal. De plus, le fer libre ou ionique (Fe II) peut participer à plusieurs réactions qui amènent la production de radicaux libres oxygénés. Ces radicaux peuvent éventuellement causer des dommages cellulaires. L'organisme doit donc résoudre un important dilemme, soit maintenir le fer libre ou ionique aussi bas que possible pour éviter les dommages cellulaires tout en maintenant des concentrations adéquates de fer pour la synthèse des hémoprotéines et des autres molécules contenant du fer

Définition

Une anémie par carence martiale est liée à la déplétion des réserves en fer de l'organisme. Le déficit ferrique génère un déficit de synthèse de l'hémoglobine

Intérêt

- **Epidémiologique** : l'anémie par carence martiale est la cause la plus fréquente des anémies
- **Diagnostic** d'une anémie par carence martiale
- **Thérapeutique** et planifier le suivi du patient
- **Pronostic** qui est en fonction de l'enquête étiologique

Physiopathologie de l'anémie ferriprive

Rappel

- **Répartition de fer dans l'organisme** : 3 compartiments :
 - **Fonctionnel** : fer héminique : l'hémoglobine contient 2/3 du fer
 - **Transport** : transferrine = sidérophiline, sidérémie, Coefficient de Saturation de la Sidérophiline (CSS) : 30-35%, Capacité Totale de Fixation de la transferrine en fer (CTF) : 300-350 µg/dl
 - **Réserve** : ferritine et hémosidérine dans érythroblastes, macrophages, hépatocytes, ferritinémie
- **Métabolisme** : cercle clos, le Fer Sérique capté par érythroblastes de moelle osseuse : destruction des globules rouges → fer héminique libéré → transferrine. Fer alimentaire : compensation des pertes, absorption : duodénum et jéjunum, rendement = 10% entrées + sorties : 1mg/j. Besoins : 10 mg/j homme et 20 mg/j femme, allaitement x2, grossesse x3. Pertes : 1 mg/j homme et 2 mg/j femme (un litre de sang = 500 mg de fer)

Physiopathologie

- **Mécanisme des carences martiales** :
 - **Augmentation des pertes** : c'est le mécanisme le plus fréquent ++, il s'agit le plus souvent d'hémorragies peu abondantes mais répétées, de siège principalement digestif et génital (chez la femme)
 - **Diminution des entrées** : trois mécanismes possibles :
 - Insuffisance intrinsèque des apports
 - Insuffisance relative des apports vis-à-vis des besoins augmentés
 - Malabsorption digestive du fer
 - **Trouble du transport du fer** : exceptionnel.

- **Etape de la carence en fer** : la carence martiale entraîne une séquence d'événements biologiques qui se succèdent. Le fer est présent en très petite quantité dans l'organisme (50 mg/kg chez l'homme, 35 mg/kg chez la femme)
 - **Carence martiale isolée** : la carence ne porte que sur les réserves martiales de l'organisme dans les tissus sous forme de ferritine
 - **Diminution de la ferritinémie** (1 µG/mL de ferritine sérique à 8 mg de fer en réserve)
 - **Diminution du fer sérique**
 - **Augmentation de la transferritinémie**
 - **Augmentation de la protoporphyrine érythrocytaire**
 - **Déficit de l'érythropoïèse** : lorsque les stocks en fer de l'organisme sont épuisés, la carence martiale retentit sur l'érythropoïèse. Il survient une hypochromie (TCMH < 27 pg) et une microcytose
 - Si l'érythropoïèse sidéroprive se poursuit, survient une anémie hypochrome et microcytaire

La carence en fer évolue donc selon trois étapes successives :

- Premièrement, une déplétion des réserves en fer (diminution de la ferritine), déficit pré-latent
- Deuxièmement, une carence tissulaire en fer (augmentation du soluble Transferrin Receptor (sTfR)), déficit semi-latent
- Finalement, l'anémie (déficit patent)

Histoire naturelle de la carence en fer

Carence en fer : Ferritine → Fer → CTS → TCMH → VGM → hémoglobine

Traitement martial : Ferritine ← Fer ← CTS ← TCMH ← VGM ← hémoglobine

Clinique

Syndrome anémique

- **Pâleur** : elle est d'abord remarquée par l'entourage du patient. Y est associée une pâleur des muqueuses conjonctivales et du voile du palais (pâleur cutanéomuqueuse). La coloration des conjonctives est un bon reflet du taux d'hémoglobine et ce, quel que soit la couleur de la peau
- **Symptômes cliniques d'anémie** :
 - **D'abord à l'effort** : il existe une tachycardie et une dyspnée d'effort et ce pour compenser le déficit d'apport d'oxygène tissulaire. Les manifestations neurosensorielles :
 - Manifestations d'ischémie rétinienne (phosphènes ou impressions visuelles parasites)
 - Cochléaire (acouphènes ou sifflement d'oreille)
 - Vestibulaire (sensations vertigineuses)
 - Cérébral (céphalées)
 - Signes d'ischémie myocardique à l'effort (angor d'effort)

La survenue d'une symptomatologie d'effort témoignant de l'insuffisance de l'oxygénation tissulaire seulement en cas de besoins tissulaires accrus
 - **Au repos** : quand l'anémie évolue, la symptomatologie suscitée peut survenir au repos. Ainsi qu'un souffle systolique fonctionnel (anorganique) et des œdèmes des membres inférieurs
 - Une anémie ferriprive est très bien tolérée même à des taux bas d'hémoglobine. Une anémie d'installation progressive permet une mise en place des mécanismes compensateurs en particulier la molécule d'hémoglobine diminue son affinité pour l'oxygène (sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, la p50 augmente).

Syndrome carentiel ferrique (signes de la sideropénie) : les signes cliniques témoignent de l'importance de la carence ferrique et de son retentissement tissulaire donc son ancienneté :

- Troubles de la croissance des ongles, minces, cassants, aplatis, dont la courbure s'inverse déformés en cupule (koïlonychie). Les cheveux secs, cassants
- Glossite atrophique
- Perlèche
- Dysphagie par rétraction de la muqueuse œsophagienne (syndrome de Plummer-Vinson)

- Comportement compulsif (pica) perversion du goût :
 - **Géophagie** : consommation de terre
 - **Pagophagie** : consommation de glaçons
 - **Trichophagie** : mastication des cheveux
- Chez le nourrisson et le petit enfant, il existe parfois une difficulté dans le développement cognitif et psychomoteur et une asthénie. Il peut exister chez l'enfant une fragilité particulière aux infections.

Biologie

- **Hémogramme** :
 - **Anémie hypochrome (TCMH < 27 pg) et microcytaire (VGM < 80 μ^3)** : les principales modifications hématologiques de l'hémogramme évocatrices d'une carence en fer sont l'hypochromie (précoce) et la microcytose. Le frottis sanguin confirme la présence de cette microcytose et de cette hypochromie avec anisocytose et poïkilocytose, l'anémie est arégénérative
 - L'anémie microcytaire n'est associée à aucune autre cytopénie : la cytopénie est strictement isolée
 - **Hyperplaquettose modérée** : est possible (500 à 600 giga/L), elle est liée à une stimulation de la mégacaryocytopoïèse
 - Certains automates donnent un indice érythrocytaire appelé IDGR (indice de distribution des globules rouges). Un IDGR augmenté (> 15%) traduit une anisopoïkilocytose et incite à examiner attentivement les frottis
 - A noter que le TCMH est le premier paramètre à s'abaisser, suivi par le VGM puis par le taux d'hémoglobine
- **Etude du bilan martial** : le fer sérique (diminué, < 10 $\mu\text{mol/l}$), la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF > 70 $\mu\text{mol/l}$) et le coefficient de saturation de la transferrine (CST < 20 %, CST = rapport fer sérique/capacité totale de fixation). Dans la carence martiale, la ferritinémie est diminuée (<20 mg/l).

Diagnostic

Diagnostic positif

Le début est insidieux et très progressif. La tolérance exceptionnelle de l'anémie ferriprive est liée à sa lenteur de constitution (plusieurs mois). Le tableau révélateur est avant tout un syndrome anémique.

Le diagnostic positif de carence martiale repose :

- Soit sur les 3 examens suscités (fer sérique, capacité totale de fixation de la transferrine, coefficient de saturation de la transferrine)
- Soit sur une ferritinémie

Diagnostic étiologique

- **Interrogatoire** :
 - **Prise de médicaments gastro-toxiques** : aspirine, anti-inflammatoire non-stéroïdiens
 - **Chez la femme** : antécédents gynécologiques et obstétricaux, nombre des grossesses, port d'un dispositif intra-utérin, pathologies gynécologiques préexistantes
 - **Saignements extériorisés** : Rectorragies, Selles noires, Hémoptysies, Hématuries
 - Antécédents personnels ou familiaux de tumeurs coliques
 - Contexte socio-économique
 - Régime alimentaire
 - Antécédent de gastrectomie, de résection intestinale chirurgicale, de pathologie digestive
 - Altération de l'état général, orientant toujours vers une pathologie maligne

- **Etiologies** : le diagnostic étiologique est dominé par :
 - **Hémorragies chroniques distillantes** :
 - L'examen clinique, en particulier, le toucher rectal, qui recherchera un melæna, une tumeur rectale, des hémorroïdes internes
 - Chez la femme, l'examen gynécologique avec examen au spéculum, frottis cervico-vaginaux et toucher vaginal
 - L'exploration digestive, la fibroscopie gastroduodénale et la coloscopie
 - L'orientation diagnostique dépendra du sexe et de l'âge
 - ✓ **Saignement génital** :
 - ❖ **Physiologique** : ménorragies, déséquilibre hormonal, endométriose. Il faut rechercher un trouble de l'hémostase primaire associé (maladie de Willebrand ou thrombopénie) ou le rôle aggravant d'un dispositif intra-utérin
 - ❖ **Pathologique** : métrorragies ou méno-métrorragies, fibromes et polypes utérins
 - ✓ **Saignement digestif** : on recherche une symptomatologie clinique digestive, fibroscopie gastrique, colonoscopie, transit du grêle
 - ❖ **Lésions non tumorales** : œsophagite peptique, ulcères gastroduodénaux, diverticule de Meckel, angiodyplasies coliques, polypes intestinaux ou coliques, angiomatose de Rendu-Osler
 - ❖ **Lésions malignes** : adénocarcinomes coliques et gastriques, lésions de l'ampoule de Vater, lymphomes gastriques et du grêle, localisations digestives de Kaposi
 - ❖ Les lésions hémorroïdaires sont rapidement douloureuses. Un traitement anticoagulant peut rarement faire saigner une muqueuse saine
 - ❖ Il existe des causes rares de saignement digestif occulte : athlètes coureurs à pied subissant un entraînement intensif (ischémie splanchnique), parasitoses digestives, hémolyse intravasculaire chronique avec hémosidénurie chronique, dons de sang, saignements provoqués (pathomimie du syndrome de Lasthénie de Ferjol), une hémoglobinurie chronique, telle dans la maladie de Marchiava Micheli (hémoglobinurie paroxystique nocturne), peut parfois être responsable d'une carence martiale
 - **Syndrome de malabsorption** : si l'anémie ferriprive est attestée et qu'il n'existe aucune cause gynécologique ni digestive, il faut rechercher une maladie cœliaque, par intolérance au gluten. Il existe 20% de révélations hématologiques de la maladie cœliaque. Il faut rechercher la maladie cœliaque par l'interrogatoire et l'examen clinique (recherche de selles abondantes ou molles, mousseuses), la recherche d'une stéatorrhée, la recherche d'autoanticorps anti-gliadine, anti-transglutaminase et anti-endomysium, la biopsie duodénale, si indiquée, à la recherche d'une atrophie villositaire totale ou partielle et une infiltration lymphoplasmocytaire du chorion. Les causes de carence martiale par malabsorption du grêle proximal sont : la maladie cœliaque, la maladie de Crohn sévère, une résection intestinale
 - **Défaut d'apport** : les grossesses répétées rapprochées et non-compensées en fer

Diagnostic différentiel : il s'agit des autres causes non carenciales du déficit de synthèse de l'hémoglobine

- **Carence érythroblastique « relative » en fer** → anémie inflammatoire : l'anémie est un épiphénomène dans l'évolution d'une maladie inflammatoire chronique. Le phénomène causal est d'évolution chronique « anemia of chronic disorders ». Il s'agit d'une séquestration macrophagique du fer qui n'est plus disponible à l'érythropoïèse. Il existe une maladie inflammatoire chronique, l'anémie est microcytaire (VGM = 70-80 μ^3) ou normocytaire. Il existe un syndrome inflammatoire biologique. CRP, accélération de la vitesse de sédimentation (causée en partie par l'anémie), hyperfibrinogénémie, coefficient total de fixation de la transferrine est normal ou diminué, ferritinémie est augmentée. Le diagnostic d'une carence martiale associée se fait par le dosage du récepteur soluble de la transferrine (RST) peut être utile. Il est essentiellement produit par les érythroblastes et reflète leur besoin en fer. Son taux sérique n'est pas influencé par la présence d'un syndrome inflammatoire, d'une tumeur ou d'une cytolysé hépatique. La survenue d'une carence en fer au cours d'une anémie inflammatoire, se traduit par une ferritine érythrocytaire abaissée, alors que la ferritine sérique peut être normale ou même augmentée
- **Déficit de synthèse de l'hémoglobine** → syndrome thalassémique : un syndrome thalassémique est une anémie hypochrome et microcytaire constitutionnelle et corpusculaire par déficit quantitatif de la molécule d'hémoglobine lié à un déficit de synthèse globinique. Il entraîne une hémoglobinisat ion insuffisante de l'hématie et une microcytose constante. Le fer sérique augmenté. La pseudo-polyglobulie (nombre de globules rouges élevé avec un taux subnormal d'hémoglobine). Les syndromes thalassémiques sont toujours microcytaires, quelle que soit la forme : hétérozygote, homozygote et double hétérozygote. Le diagnostic repose sur l'électrophorèse de l'hémoglobine : les syndromes thalassémiques déterminent des anomalies quantitatives des composants hémoglobiniques qui sont observées à l'électrophorèse de l'hémoglobine. Les β thalassémies et δ β -thalassémies ne comportent pas d'hémoglobine anormale mais une modification de la répartition des hémoglobines avec élévation importante chez l'homozygote, modérée chez l'hétérozygote, des hémoglobines HbA2 et HbF (une microcytose γ est toujours associée). Les alpha-thalassémies mineures n'ont pas d'anomalie évidente à l'électrophorèse de l'hémoglobine. Une thalassémie peut être associée à une carence martiale et ne sera démasquée qu'après un traitement médical substitutif (++)
- **Déficit de synthèse de l'hème** : la rare anémie sidéroblastique héréditaire. Le déficit de synthèse de l'hème génère des érythroblastes qui présentent à la coloration de Perls un aspect caractéristique de sidéroblastose en couronne. Un sidéroblaste en couronne présente des micelles ferrugineuses (fer inorganique) accumulées dans les mitochondries (grains de fer disposés autour du noyau). Le bilan martial est normal. Le myélogramme avec coloration de Perls montre des sidéroblastes en couronne). Parmi les anémies sidéroblastiques, on distingue :
 - **Des formes constitutionnelles et héréditaires** : liée à l'X, maladie de Pearson. Ces formes héréditaires donnent des anémies microcytaires
 - **Des formes acquises** : secondaires à une intoxication au plomb, à un médicament ; ou primitives : anémie réfractaire sidéroblastique idiopathique acquise : ARSIA, maladie entraînant une anémie plutôt macrocytaire
- **Atransferrinémie** : exceptionnelle, congénitale ou acquise (syndrome néphrotique, carence protidique, insuffisance hépatique, certains cancers...). La CTF est diminuée ou effondrée. La ferritinémie est normale ou augmentée

Formes cliniques

La présentation de l'anémie par carence martiale peut être modifiée dans trois circonstances

- **Chez un patient poly-globulique** : une microcytose peut résulter d'une carence martiale par saignement occulte qui doit être exploré, de saignées thérapeutiques (la carence en fer doit être respectée), d'un trait thalassémique (la carence martiale est absente)

- **En cas de réaction inflammatoire** : une composante carencielle éventuelle de l'anémie est plus difficile. En cas de réaction inflammatoire, le diagnostic d'anémie ferriprive est difficile car le dosage de la ferritinémie est faussement élevé. On peut alors s'aider soit du dosage de la ferritine érythrocytaire non influencé par l'inflammation, soit du dosage du récepteur soluble de la transferrine
- **En cas de carence mixte ferrique et en folate ou B12** : l'anémie n'est pas microcytaire

Traitement de l'anémie par carence martiale

Le traitement d'une anémie ferriprive se déroule dans la majorité des cas en ambulatoire. Le traitement comporte un traitement symptomatique et un traitement étiologique.

- **Traitement symptomatique** :
 - Apport oral de sels de fer 3-5 mg/kg/jour de fer métal pendant 3 mois, en prise fractionnée et au milieu des repas, afin d'en améliorer sa tolérance digestive. Mais, il diminue son coefficient d'absorption digestive : il faut donc majorer l'apport oral à 3-5 mg/kg/j de fer métal. Les effets indésirables potentiels du traitement : dyspepsie, nausées, selles noires. La voie intraveineuse est utilisée de façon exceptionnelle :
 - Anémies aiguës sans supplémentation orale possible
 - Le plus fréquemment en post-opératoire immédiat
 - Autres contextes : malabsorptions sévères, troubles psychiatriques importants, grande intolérance au fer per os
 - **Transfusion de concentrés globulaires** : est tout à fait inutile dans l'immense majorité des cas. En effet, la constitution très lente de l'anémie autorise une tolérance viscérale très bonne de l'anémie, même sévère jusqu'à des taux d'hémoglobine < 5 g/dl. Elle ne sera nécessaire qu'en cas de mauvaise tolérance clinique (exceptionnel : ischémie myocardique ou souffrance coronarienne chez un sujet âgé)
 - Un chiffre d'hémoglobine n'est pas en soi une décision de transfusion : le traitement de l'anémie ferriprive est le traitement compensateur martial par voie orale. Un comprimé de fumarate ferreux (Fumafer) apporte 66 mg de fer métal mais 300 mg de sel ferreux. En utilisant un apport de 2 mg/kg/j soit environ 120 mg/j, il faudra 120 jours à 180 jours, c'est-à-dire 4 à 6 mois de traitement pour combler le déficit ferrique portant sur le fer de réserve et le fer héminique et à condition que la cause du déficit soit parallèlement traitée
- **Traitement étiologique** : Il est toujours indispensable afin d'obtenir la reconstitution complète des réserves en fer de l'organisme et éviter la récurrence de l'anémie ferriprive. Il faut traiter médicalement des ménorragies fonctionnelles. Il faut traiter la lésion muqueuse responsable de l'hémorragie gynécologique ou digestive
- **Traitement préventif des sujets à risque** : les femmes enceintes doivent bénéficier d'une compensation martiale à partir du 6^e mois de grossesse sauf si le dosage de la ferritinémie est élevé. Les dons répétés de sang, il faut apporter 1-2 mg/kg de fer après chaque don de sang chez les sujets de sexe féminin.

Surveillance

Classiquement, une augmentation du taux de réticulocytes (crise réticulocytaire) est observée au bout d'une semaine de traitement. Le critère d'arrêt du traitement compensateur est la normalisation de l'hémogramme et de la ferritinémie. La persistance d'une microcytose malgré un traitement bien conduit et à une posologie de fer suffisante évoque 4 possibilités : un défaut de compliance thérapeutique, l'existence d'un trait thalassémique éventuellement associé à une carence en fer, une perte de fer persistante, une malabsorption.

- Une étiologie méconnue → penser à reprendre le diagnostic étiologique
- Une carence en folate associée → il apparaît alors une macrocytose. La supplémentation en folate s'impose
- Un traitement insuffisant en posologie et/ou en durée explique une récurrence à court terme