

# **Les Anemies carentielles**

Dr chehili

Module d'hematologie 2016

# *Definition*

*Anémie = diminution du taux d'HB*

*< Anémie 13gr/dl chez l'homme*

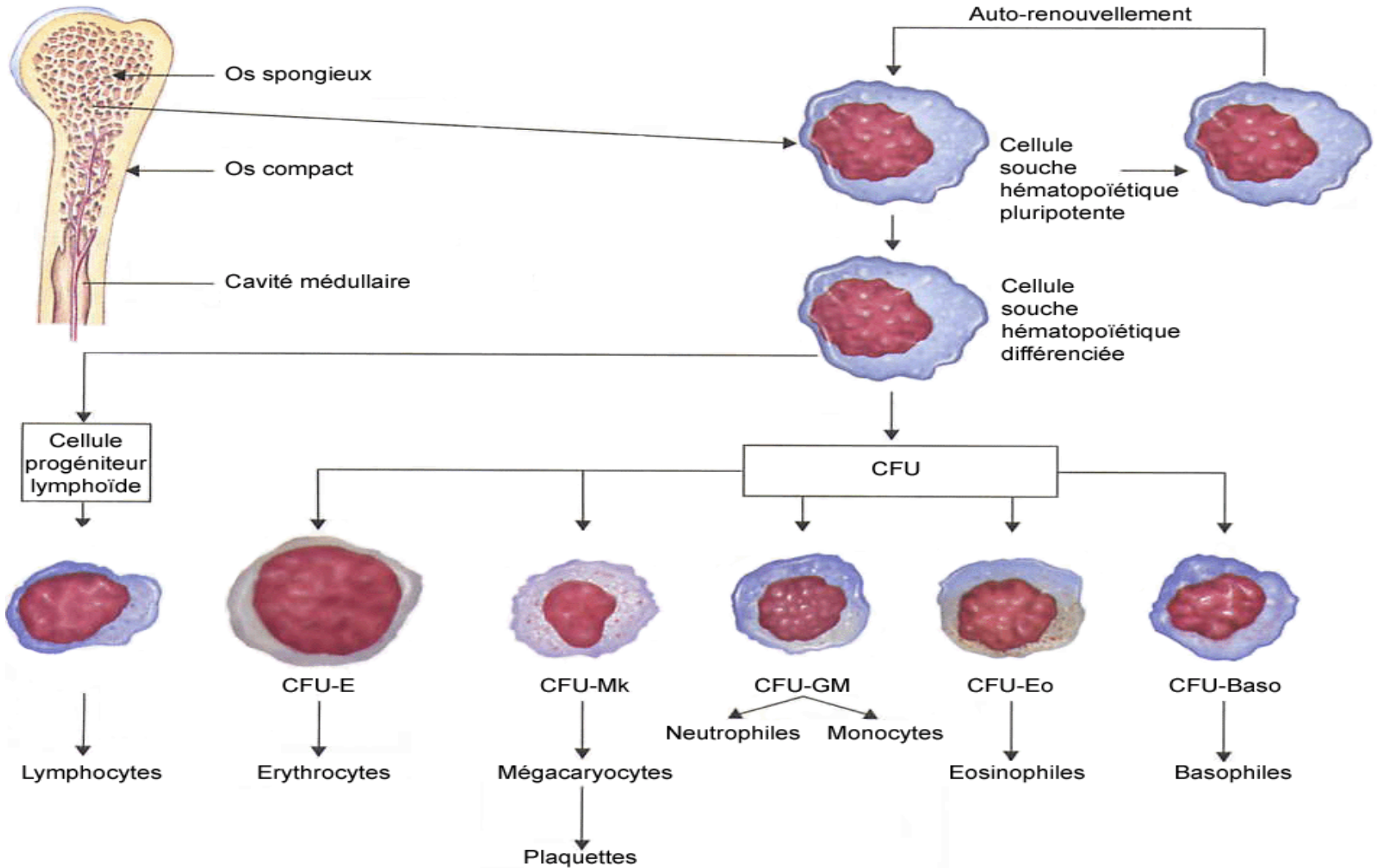
*<12gr/dl la femme*

*<11gr/dl enceinte*

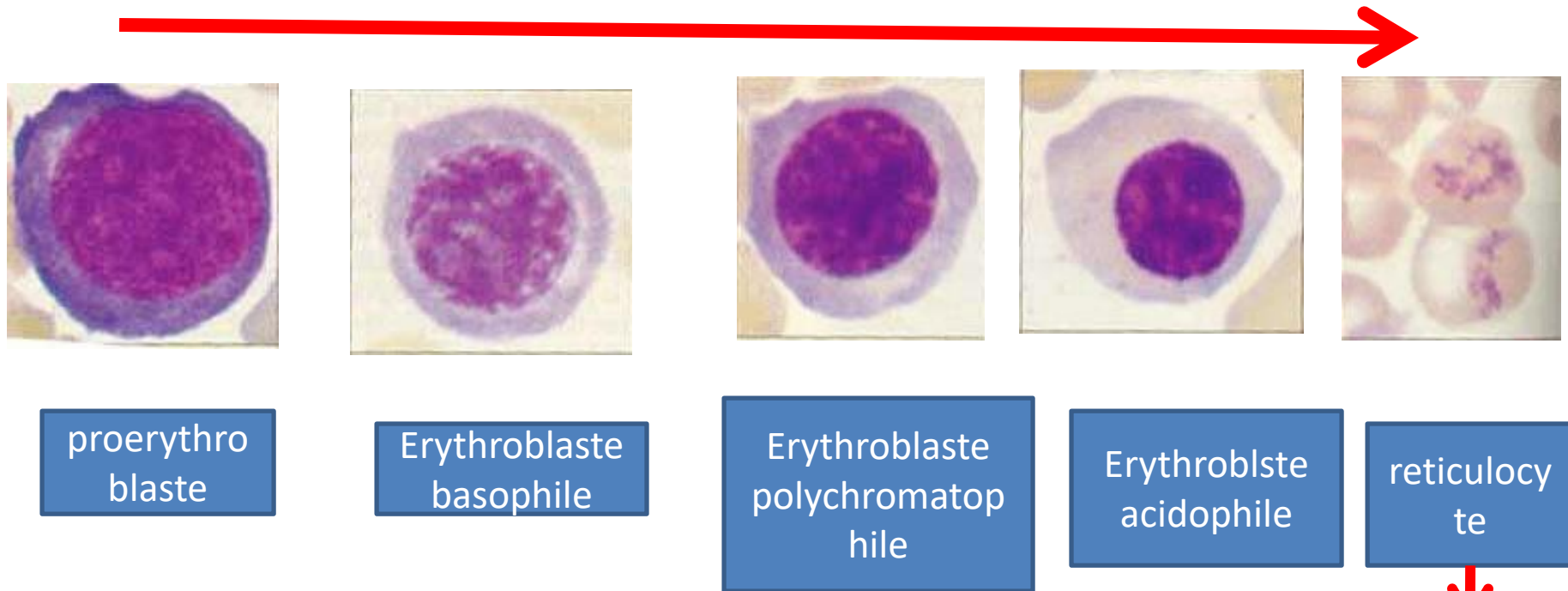
*Carentielle = déficit en facteurs exogènes indispensables à l'erythropoiese: Fer, VitB9, VitB12, autres*

*Causes d'apport en Fer et Folates sont les plus fréquentes dans pays en voie de développement.*

# Rappel physiologique



# La lignée érythropoïétique



**différenciation et maturation aboutissant au globule rouge mature et fonctionnel. au bout de 6 jours**



# Érythrocytes = globules rouges

Durée de vie = env. 120 j



8 $\mu$ m



Vue de surface



Vue de coupe

Fontion du globule rouge=transport de l'oxygene

# Mecanismes physiopathologiques

## *Anémies centrales :*

- *Anomalies de la moelle; myelofibrose, aplasie medullaire, Myelodysplasies*
- *Déficit en matières premières : FER FAP: VitB9 VitB12*
- *Déficit en TNF*

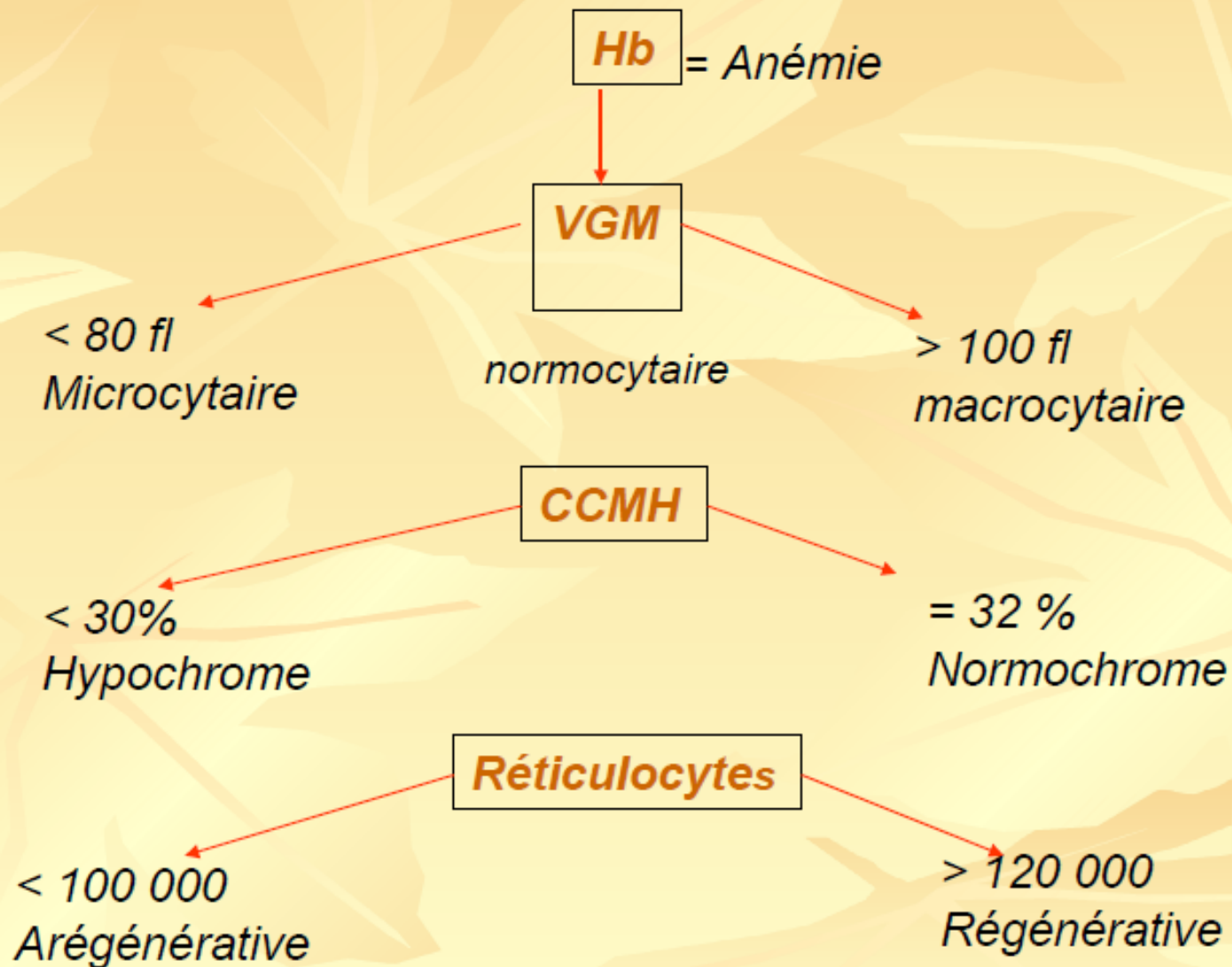
## *Anémies périphériques*

- *Hémolyses*
- *Hémorragies aiguës*

# CLINIQUE

- ***HB = O2 = Signes d'hypoxie : Asthénie , céphalée , vertiges , pâleur cm***
- ***Signes adaptation de l'organisme: Polypnée – tachycardie – souffle systolique .***
- ***Aggravation de maladies sous jacentes:***  
*Angine de poitrine, infarctus, insuffisance cardiaque.*
- ***La tolérance de l'anémie dépend de 3 éléments:***
  - 1 Le mode d'installation : rapide(cas hémorragie aiguë) progressive.....*
  - 2 La sévérité de l'anémie: taux HB*
  - 3 Le terrain*

# Orientation diagnostique



# ORIENTATION DIAGNOSTIQUE

## Anémie Microcytaire Arégénérative

- *Anémie Ferriprive +++*
- *Inflammation, Maladie chronique.*
- *Anémie sidéroblastique.*

## Anémie Normo/Macrocytaire Arégénérative

- *IRC – Ethylisme – SPM.*
- *Hépathopathies (Cirrhose).*
- *Endocrinopathies.*
- *Anémie Mégaloblastique (FAP)*
- *Sd Myélodysplasiques*
- *Envahissement Médullaire*
- *Aplasie Médullaire – Myélofibrose.*
- *Erythroblastopénies*

# Anemie ferriprive

anemie microcytaire hypochrome hyposideremique

en rapport avec l'épuisement des reserves del'organisme en Fer.

Cause la plus frequente des anemies dans le monde.

En Algerie: 44-55% femme enceinte, 30% enfant,14% nourisson.(6-20 mois).

**Rappel:**Fer metal,facteur exogene indispensable a la vie.

**Apport:** aliments:fer heminique produits carnes(30%), fer non heminique : legumes secs (1-20%).

**Besoins:** 1-2mg adulte, 2-4 mg femme (x 4).

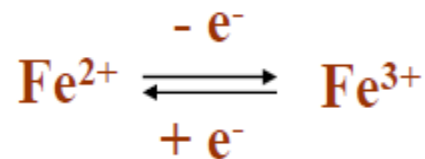
**Pertes;** 1-2 mg/j (selles,urines ...)

**Repartition;** transport;transferrine reserves:ferritine,hemosiderine

# Le Fer: Indispensable à toute forme de vie sur Terre

- Transport d'oxygène (Hème)
- Facteur limitant de l'erythropoïèse (formation des globules rouges)
- Réactions de transfert d'électrons
- Respiration cellulaire
- Synthèse d'ADN, d'ARN, des protéines

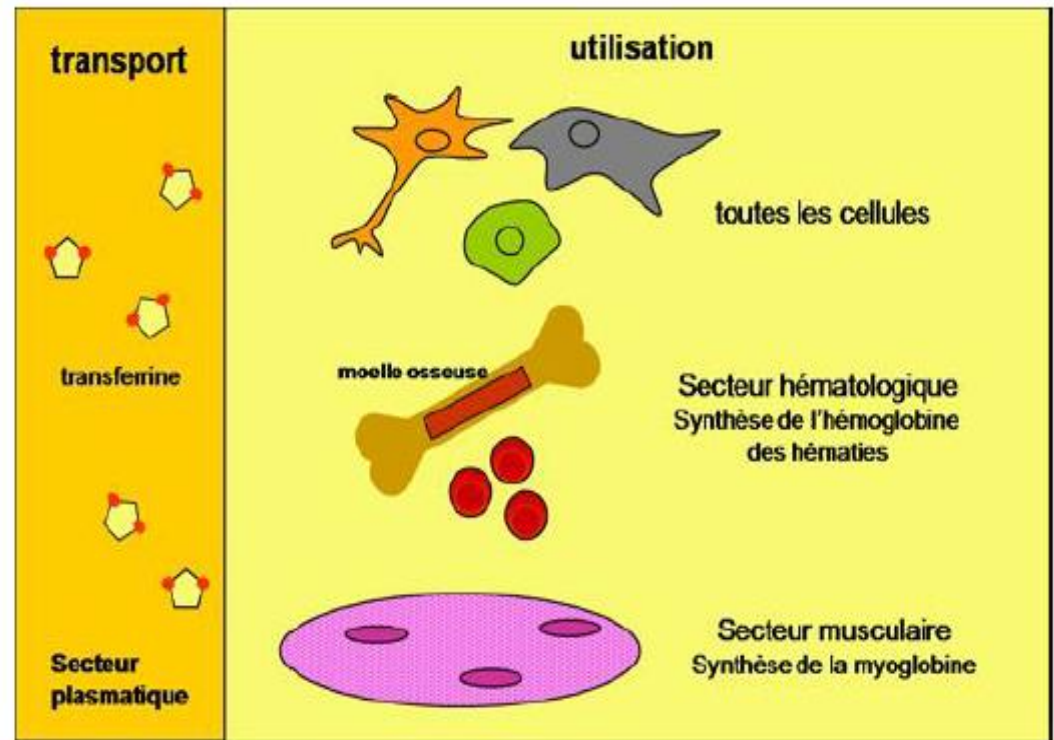
•  $\text{Fe}^{++}$ , ferreux (réduit)



•  $\text{Fe}^{+++}$ , ferrique (oxydé)

Le fer biologiquement actif est sous forme  $\text{Fe}^{++}$ (ferreux) seul à passer les membranes cellulaires

# Les sites d'utilisation du fer

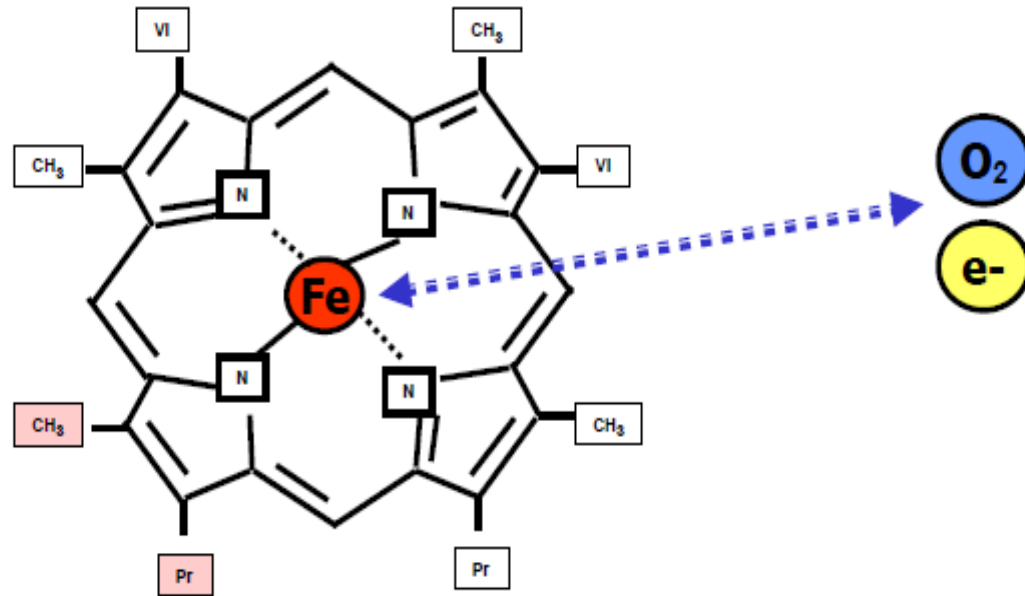


- **Toutes les cellules de l'organisme** nécessitent du fer pour assurer leur bon fonctionnement.
- Cependant le **compartiment hématologique** qui assure la synthèse de
- **l'hémoglobine pour les globules rouges** est le principal compartiment consommateur de fer.
- On peut également noter la consommation de fer non négligeable associée à la synthèse de **myoglobine au niveau des muscles**

# L'Hème

porphyrine

+ Fer  
*Fe*<sup>2+/3+</sup>



Fixe l'oxygène



Hémoglobine/Myoglobine

Transfert d'e<sup>-</sup>



Cytochromes  
Hémoprotéines

- Les circuits ?
- Les Acteurs?
- La Régulation ?

Intestin : absorption

Foie : stockage & tour de contrôle

Moelle Osseuse: utilisateur

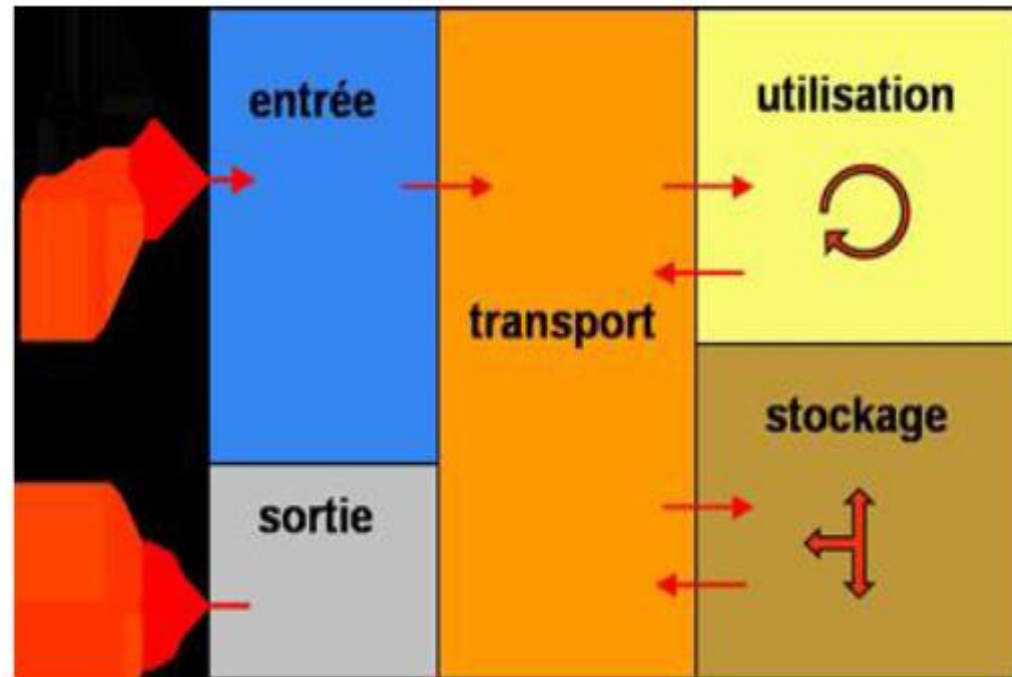
Recyclage : le macrophage

**Fer**

**Import / Export / Stockage  
cellulaire**

**Circulation  
Sanguine**

## Le circuit du fer dans l'organisme humain



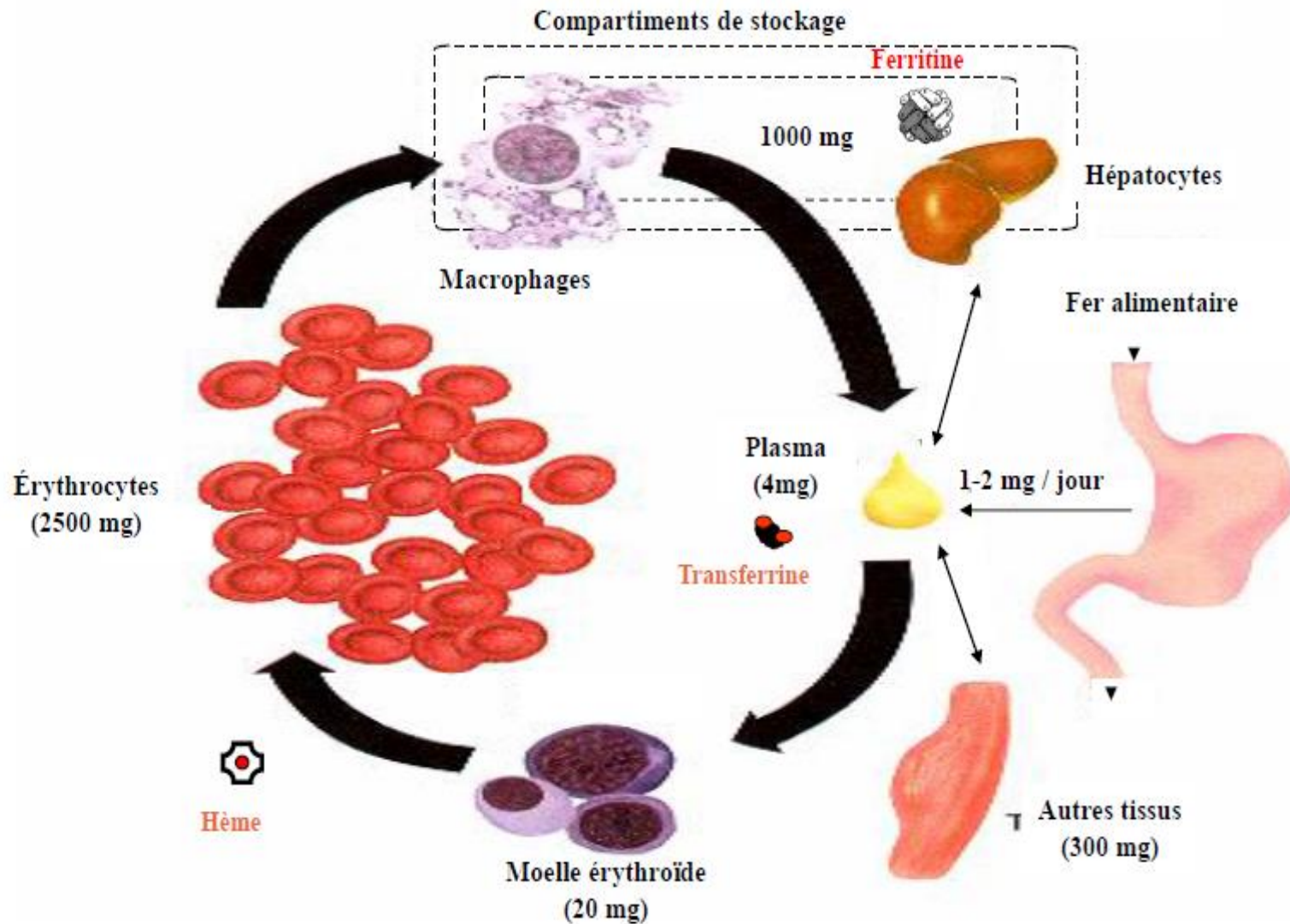
Le fer entre dans l'organisme au niveau du duodénum puis est transporté par le sang vers les sites d'utilisation et de stockage  
La sortie de fer de l'organisme se fait essentiellement par desquamation cellulaire en particulier des cellules intestinales et au niveau du rein

**Cette sortie de fer étant faible, l'essentiel de la régulation du taux de fer de l'organisme est réalisé entre les trois autres sites:**

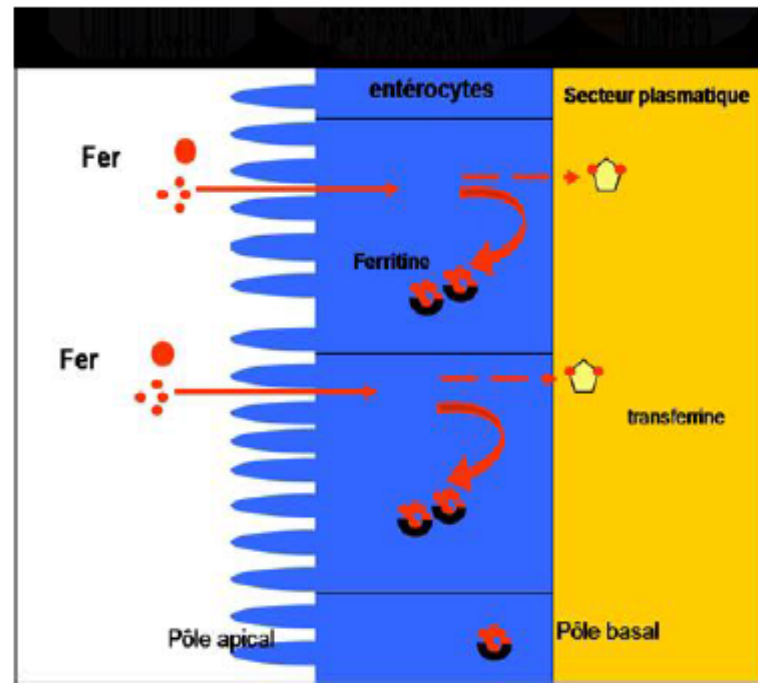
**Entrée, Utilisation et Stockage via le compartiment plasmatique**

• Chez la femme non ménopausée, les menstruations constituent une sortie supplémentaire de fer

# Le circuit du fer dans l'organisme humain



## Absorption intestinale du fer



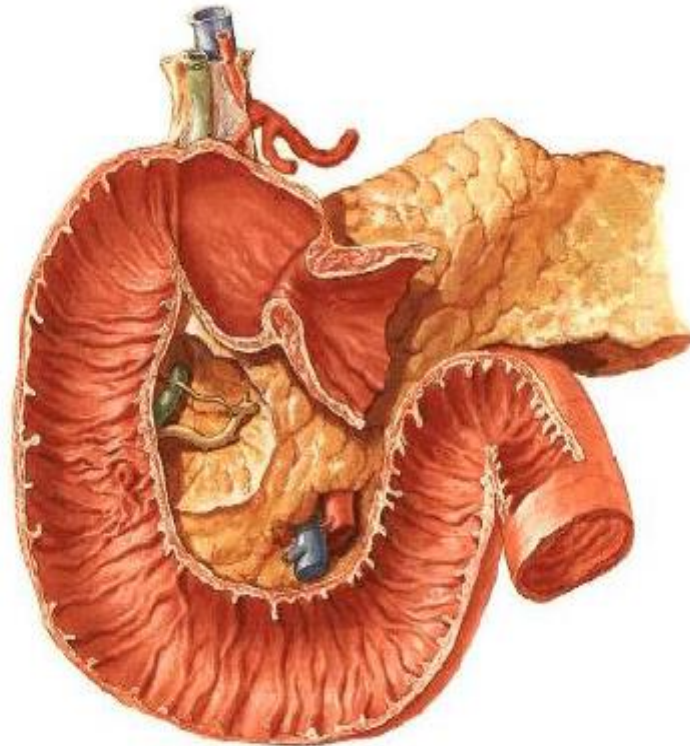
- Dans le duodénum, le fer est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes sous 2 formes présentes dans les aliments ingérés : le fer dit hémique et le fer ferrique.
- Dans les cellules entérocytaires le fer est, soit stocké dans une protéine, la **ferritine**, soit amené au pôle basal de la cellule pour sortir vers le compartiment plasmatique qui assure sa distribution en fonction des besoins de l'organisme.
- Dans le plasma le fer est en condition normale associé à une protéine, la **transferrine**. Cette protéine est ensuite captée au niveau des sites d'utilisation.

## Absorption intestinale du fer

Fer héminique  $Fe^{++}$ , ferreux, réduit: 10% bol alimentaire mais 1/3 du fer absorbé

Fer non-héminique  $Fe^{+++}$ , ferrique, oxydé: inorganique 90% apports et 2/3 fer absorbé

D2



Besoins:

Homme et Femme ménopausée: 1mg/j

Femme jeune: 2mg/j; enceinte: 3mg/j

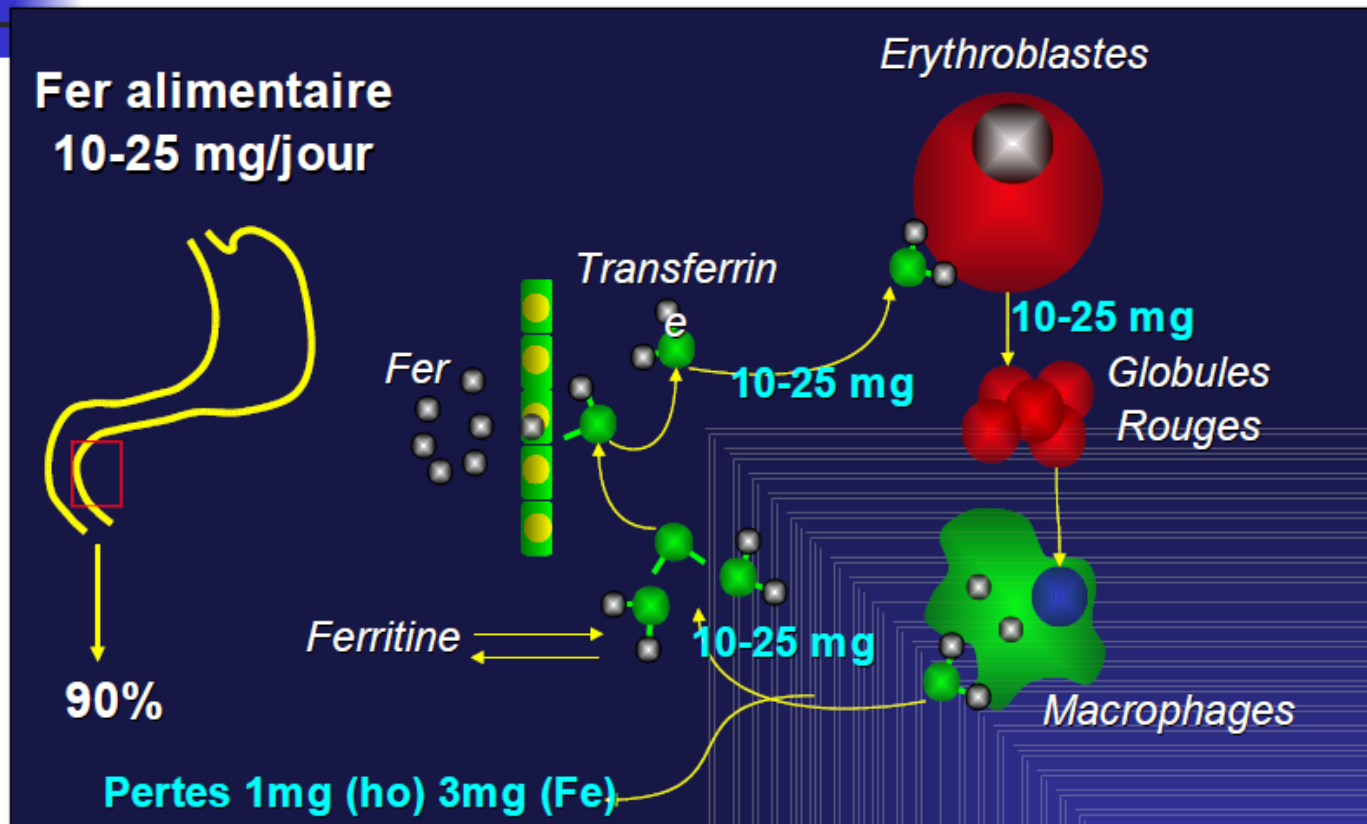
Apports: 10 à 15mg/j

viandes >> légumes

Ac ascorbique++

# Métabolisme du fer (rappels)

## Anémies Métabolisme du fer



# Anemie ferriprive

## Physiopathologie

Fer  $\longrightarrow$  synthese de l'HB(heme);  $\downarrow$  Fer  $\Rightarrow$   $\downarrow$  Synthese de l'HB  
alors que la synthese d'ADN est preserve.

Carence martiale  $\longrightarrow$  diminution de la concentration du GR en  
Hb(hypochromie)  $\longrightarrow$  retard dans le signal d'arret des mitoses

- $\longrightarrow$  GR de petite taille(microcytose).

Fer  $\longrightarrow$  Tissus a renouvellement rapide(peau, cheveux  
,muqueuses:  $\downarrow$  Fer  $\Rightarrow$  signes extra hematologiques.

# Anemie ferriprive

## **Signes cliniques:**

Sd anémique d'installation progressive.

**Signes d'hyposideremie:** fragilité des phanères: ongles cassants, concaves, (Koilonychie), cheveux secs et cassants. Peau sèche, perlèche commissurale.

Glossite, Sd de Plummer-Winson, oesophagite, gastrite.

**Anomalies du comportement alimentaire:** Sd Pica: ingestion de produits dénués de valeur nutritive (géophagie, tricophagie....)



# Anemie ferriprive

## Signes biologiques:

**NFS:** anemie de degres variable, microcytaire (VGM < 80 fl),  
hypochrome (CCMH < 30%), aregenerative (Retic <  
120.000 elets/mm<sup>3</sup>  
parfois thrombocytose.

## Frottis sanguin:

anisocytose, microcytose, hypochromie, poikilocytose, cellules  
cibles, annulocytes.

## Bilan martial;

Fer serique ↓ CTF (TIBC) ↑ CS (Fer/CTF) < 16% Ferritenemie ↓ ↓

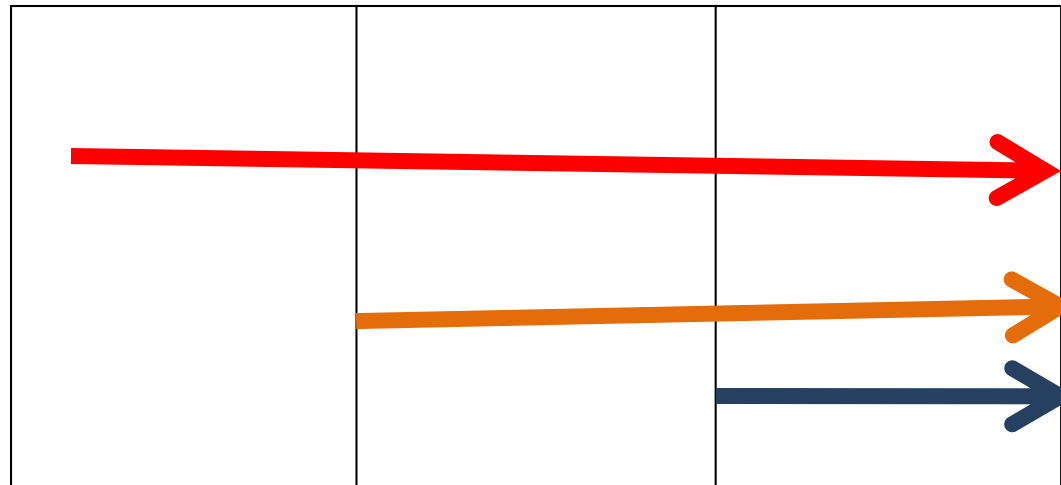
**Test therapeutique:** dose therapeutique en Fer crise reticulocytaire 7-  
14 jours.

# Exploration des différents compartiments

- De réserve : ferritinémie
- Plasmatique : fer sérique  
capacité totale de fixation et coefficient de saturation de la transferrine
- Erythrocytaire : protoporphyrine
- 🍷\* *interpréter selon les valeurs seuils pour l'âge*

# Les stades de la carence martiale

Stade 1      Stade 2      Stade 3



- ↓ Ferritine
- ↓ Coeff saturation
- ↑ Protoporphyrine
- ↓ Hémoglobine
- ↓ VGM

**Déplétion  
des  
réserves**

**Carence  
martiale sans  
anémie**

**Anémie  
ferriprive**

# ANEMIE FERRIPRIVE

## *Etiologies:*

### \* *Carence d'apport:*

*Apports alimentaires insuffisants: malnutrition*

*Besoins augmentés: 4 mois \_ 2 ans, grossesse, allaitement*

\* ***Malabsorption*** : *Gastrectomie; maladie cœliaque (+ carence en folates); gastrite à HP; diarrhées chroniques; thé,,*

\* ***Pertes excessives = saignements (70% des cas)***

*Digestives : Homme +++*

*Œsophagite; ulcère; cancer; hémorroïdes;*

*Gynécologiques : Fibrome; cancer; méno-métrorragies; stérilet.*

*Autres:* *hématurie ,prélèvements répétés; dialyse;*

*hémোসidérinurie; diathèses hémorragiques.*

# DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MICROCYTOSE

| <i>Tests</i>    | <i>Carence martiale</i> | <i>Trait thalassémique</i> | <i>Anémie inflammatoire</i> |
|-----------------|-------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Hémoglobine     | ↘                       | ± ↘                        | ↘                           |
| VGM             | ↘                       | ↘                          | ↘                           |
| Protoporphyrine | ↗                       | N                          | ↗                           |
| Fer sérique     | ↘                       | N                          | ↘                           |
| Capacité totale | ↗                       | N                          | N ou ↘                      |
| Coeff. Sat.     | ↘↘                      | N                          | N ou ± ↘                    |
| Ferritine       | ↘                       | N                          | ↗                           |

# traitement

**But:** corriger l'anémie  
restaurer les réserves  
traiter l'étiologie

## Supplémentation:

sels ferreux solubles per os: Adulte 200 mg/j, Enfant: 5mg/kg/j.

## EII:

Intolérance digestive, coloration noirâtre des selles.

**Durée:** 6 mois, 2 mois correction de l'Hb, 4 mois les réserves.

**Formes parentérales:** IM ou IV en cas de malabsorption.

**Substitution systématique:** femme enceinte et allaitante.

# Anemies macrocytaires megaloblastiques

## Definition;

Carence en facteurs antipernicieux(FAP):acide folique  
VITB9 et VIT B12.

- **Carence** en folates: tres frequente en Algerie  
programme de supplementation  
systematique en Fer et Foldine (parturiente).
- Carence en B12 ; moins frequente de plus en plus  
diagnostiquee.

# physiologie

## Acide Folique (B9):

vitamine hydrosoluble thermolabile

chimie: Acide pteroyl-monoglutamate

Acide pteroiique + A. Glutamique

**besoins:** 200 à 400 mg/j grossesses, allaitement, etc ..

métabolisme:

**apport alimentaire:**

- **légumes verts frais, thermolabile**  
**foie, levure, Bactéries**

- **+ réserves faibles 4 mois**

absorption intestinale proximale

sous forme d'A. monoglutamate

cellules intestinales + foie:

serum lié à des protéines non spécifiques

réduction DHF+THF

transport plasmatique: methyl-THF

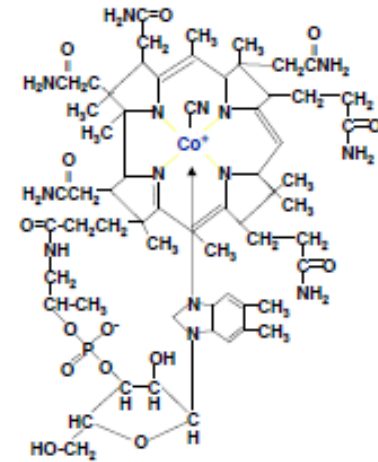
forme active: polyglutamates



© 1999 Wadsworth Publishing Company/ITP

## 3-2- Vitamine B12:

- **chimie:** *Cyanocobalamine*  
*noyau tétrapyrrolique + Cobalt*
- **besoins:** *3 mg/j*
- **métabolisme:**



- **apport alimentaire:**

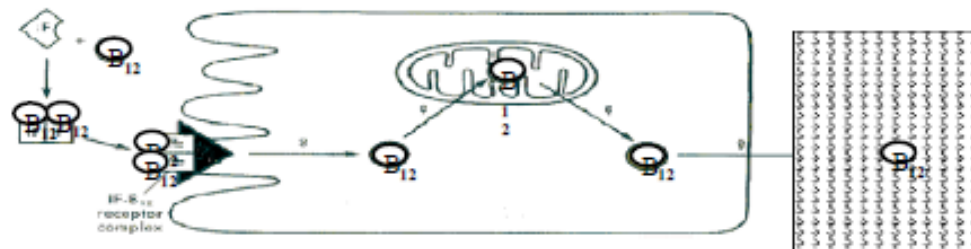
*protéines animales: viandes, poissons, oeufs, lait*  
*➤ réserves : hépatiques 5ans*

- **absorption:**

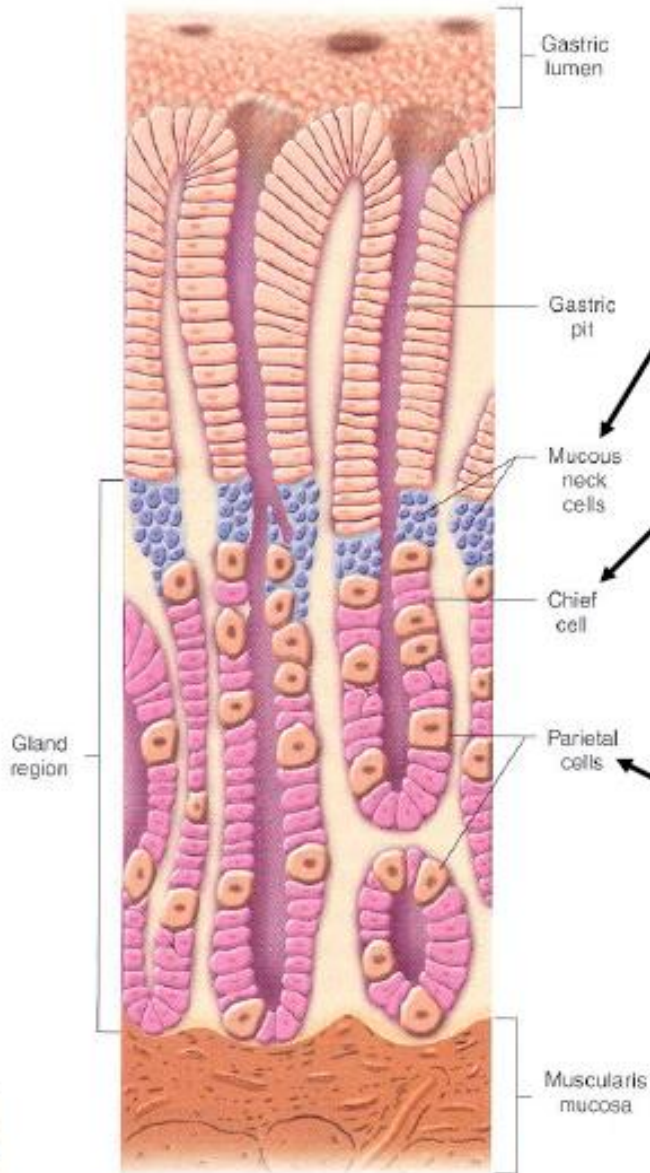
*estomac: dissociation par HCl*  
*sécrétion de **Facteur Intrinsèque***  
*intestin distal: récepteur pour FI+B12*  
*dissociation FI-B12: B12 absorbée*

- **transport** de la méthyl Co par les transcobalamines TCO II  
*les TCO I et II fixent la B12 sans relarguer aux tissus*

- **si carence: accumulation d'un précurseur toxique pour la myéline:**  
*acide acétyl malonyl CoA*



# Secretions gastriques



Cellules muqueuses

sécrètent mucus

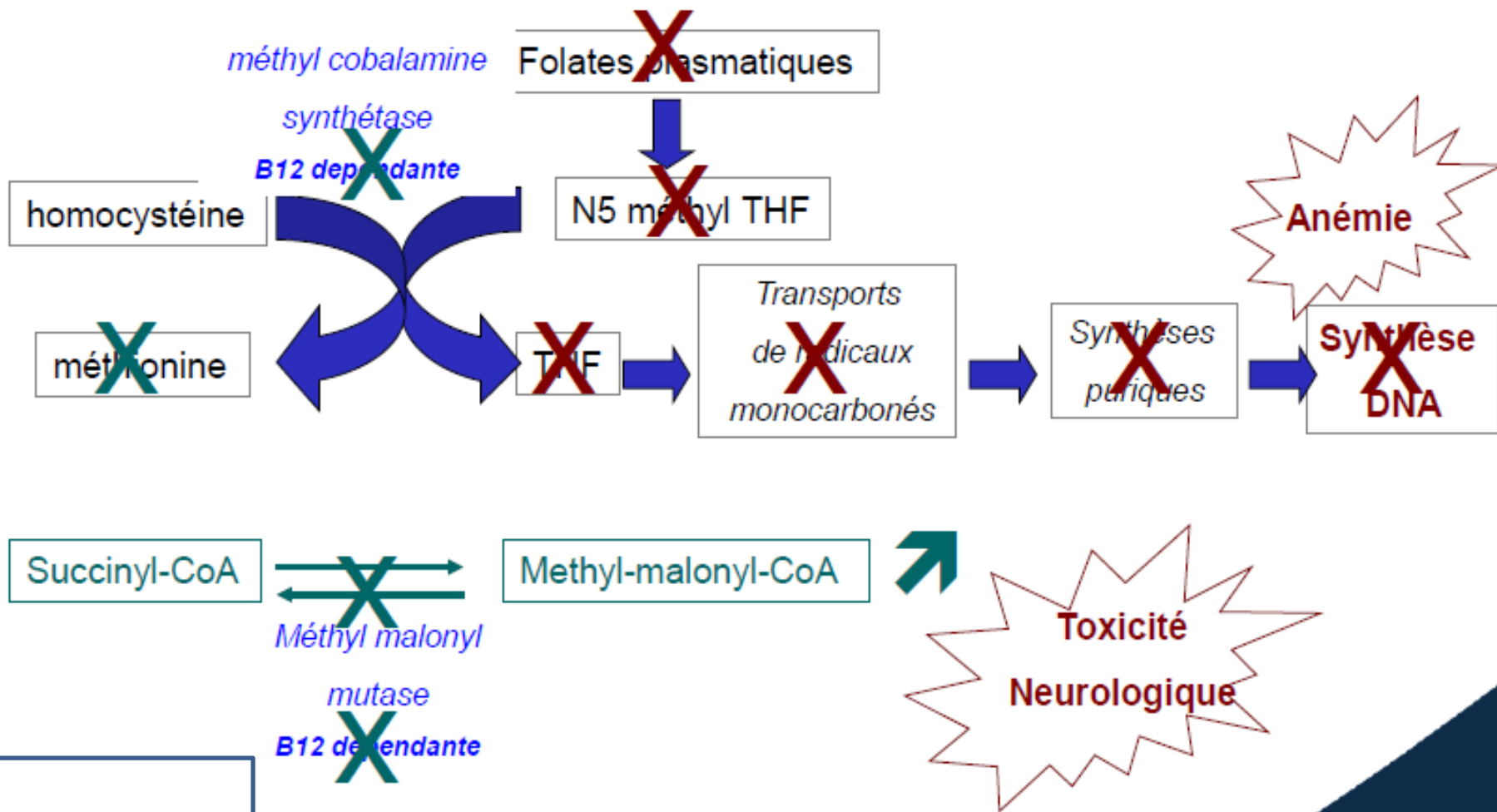
protège l'estomac contre la digestion enzymatique

Cellules intermédiaires secretent pepsinogen

Cellules pariétales sécrètent

- acide chlorhydrique (HCl)
- Facteur Intrinsèque (IF)

### 3-3- Fonctions métaboliques:



# I - ANEMIES MACROCYTAIRES CARENTIELLES

## ex : la maladie de Biermer



ans

- maladie auto-immune liée à un AC anti -Facteur intrinsèque  
+ carence en vitamine B12
- épidémiologie: rare prévalence 0.1% de la pop générale et 1.9% > 60
- prédisposition génétique: femme 50-60 ans terrain auto-immun  
*Auto AC anti facteur intrinsèque*

### A - DIAGNOSTIC CLINIQUE:

#### 1- Syndrome Anémique

##### **d'installation progressive "anémie pernicieuse"**

- ☞ profonde et bien tolérée
- ☞ peu de signes fonctionnels
- ☞ pâleur +++

#### 2- Syndrome Digestif:

##### ➤ **glossite de Hunter:**

- ☞ atteinte spécifique de la langue
- ☞ évoluant en 2 phases: inflammatoire ( lisse, algique)  
atrophique vernissée



##### ➤ épigastralgies, dyspepsie

- troubles du transit ( nausées, vomissements, diarrhée)  
précèdent de quelques mois l'anémie



### 3- Syndrome Neurologique:

#### a - Sd neuro-anémique ou sensitivo-moteur

“ **sclérose combinée de la moelle** ”

↪ SPECIFIQUE d'un déficit en B12, il associe:

##### ➤ **Sd cordonnal postérieur**

↪ *troubles de la sensibilité profonde*

*paresthésies , aréflexie, ataxie,  
sensibilité au diapason* ⚡

##### ➤ **Sd pyramidal**

↪ *parésies des 4 membres, paraplégie*

*Aggravation si traitement par folates lors d'une carence en B12*

#### b - Troubles neuropsychiatriques

➤ *troubles mnésiques*

➤ *syndrome dépressif*

➤ *hallucinations*

➤ *somnolence*



## B - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE:

### 1- NFS: pancytopénie

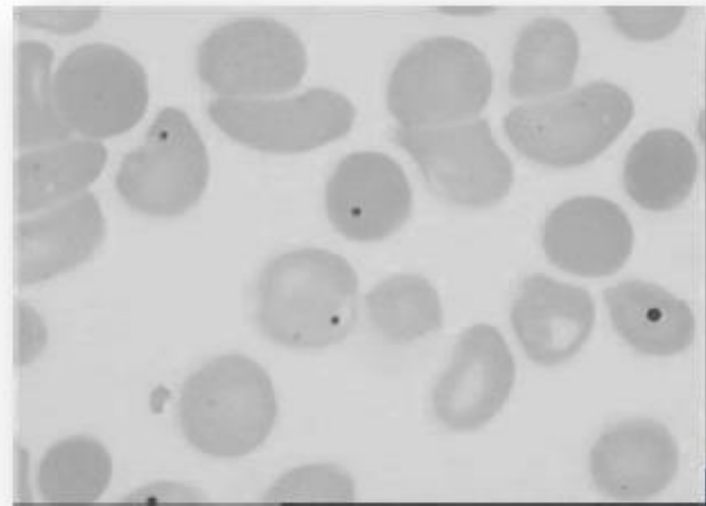
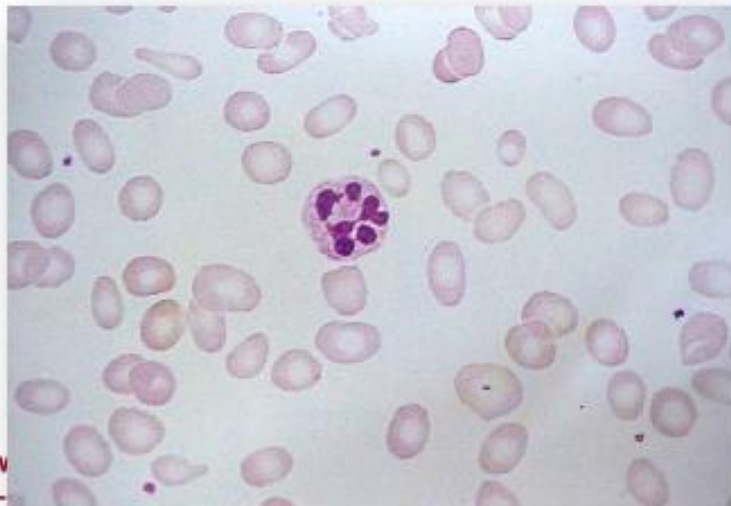
#### ➤ Anomalies de la lignée rouge:

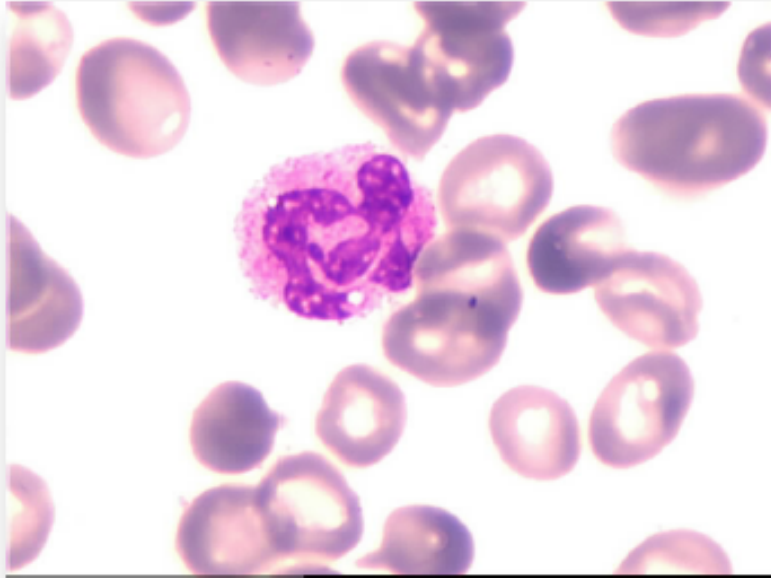
☞ **Anémie très macrocytaire  $>120\mu^3$**

*normochrome (TCMH ↗ mais CCMH normale), arégénérative  
déviation à droite de la courbe de Price-Jones (  $d > 9m$  )*

☞ sur le frottis: **anisocytose, poikilocytose, polychromatophilie  
schizocytes, corps de Joly / anneaux de Cabot**

☞ D# avec les fausses macrocytoses  
=> agglutinines froides





➤ Anomalies de la lignée blanche:

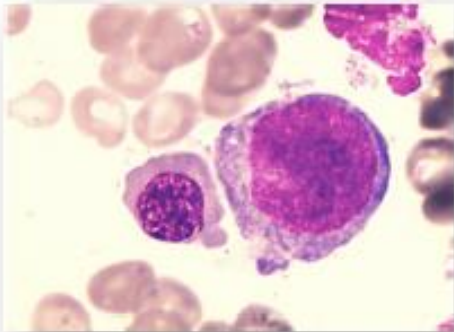
- ↻ leucopénie modérée: 2000/3000mm<sup>3</sup>
- ↻ neutropénie avec **déviatiion de la formule d'ARNETH à droite**
- ↻ Polynucléaires hypersegmentés +++ (5 à 6 lobes)

➤ Anomalies de la lignée plaquettaire:

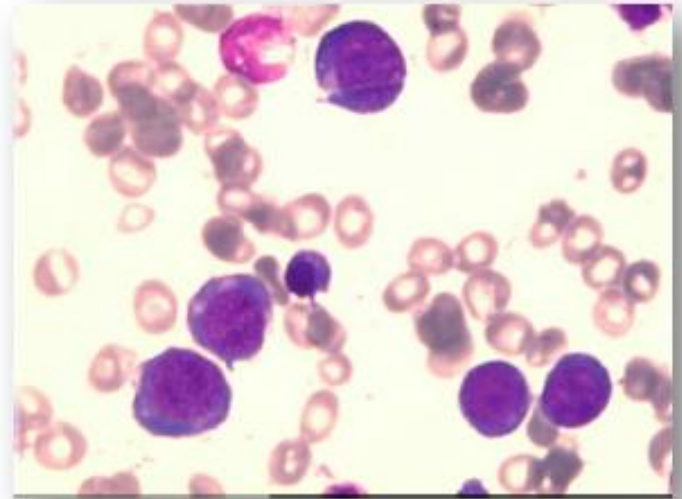
- ↻ thrombopénie modérée
- ↻ macro-thrombocytes



## 2- Myélogramme



➤ **Moelle riche et bleue +++**



➤ **Dysérythropoïèse**

**Présence de Mégaloblastes:+++**

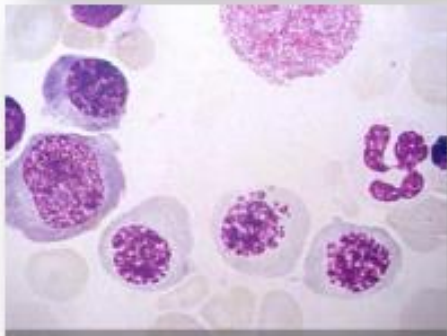
☞ cellules de grande taille (25m)

☞ cytoplasme basophile et bleuté,

☞ noyau à chromatine « **perlée** », témoin d'un

☞ ***asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique.***

*Noyau jeune avec cytoplasme hémoglobiné*



➤ **Dystrophie des autres lignées:**

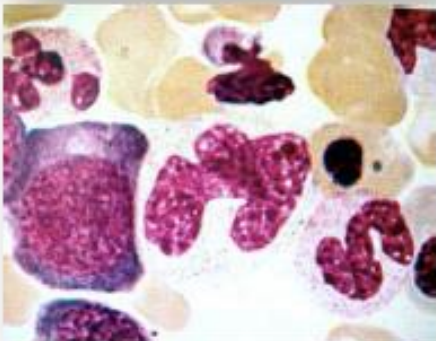
☞ la lignée blanche:

myélocytes et métamyélocytes à noyaux "rubannés"

☞ ***excellent signe indirect dans f.décapitées***

☞ monocytes géants

☞ mégacaryocytes hyper-segmentés



### 3- Bilan de l'anémie:

#### a –stigmates d'hémolyse modérée

- **Ferritine:** normale ou élevée
- **LDH et Bilirubine:** élevés
  - ↪ témoin de hémolyse intra-médullaire

#### b - Dosages vitaminiques:

- **A. Folique** carence si :
  - ↪ taux sérique < 4 mg/l
  - ↪ taux érythrocytaire < 150 mg/l
- **B12** carence si taux sérique < 200 pg/ml

à effectuer  
avant  
tout traitement

### 4- Bilan Immunologique:

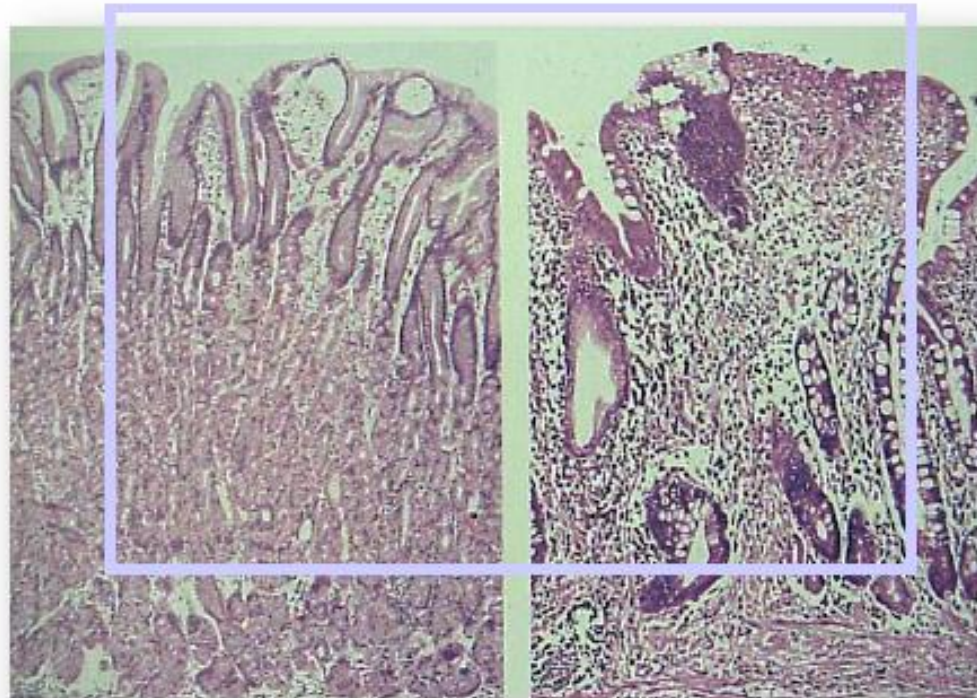
- **Anticorps anti-muqueuse gastrique**
- **Anticorps anti- FI** : dans le sérum et le liquide gastrique
  - 2 types de type IgG
    - ↪ AC bloquants la liaison B12- FI ( type I)
    - ↪ AC précipitants le complexe B12- FI ( type II)



## 5- Etude gastrique

- *atrophie gastrique à la fibroscopie*
- *achlorydrie gastrique histamino-résistante*
- *dosage du FI dans le suc gastrique*

**attention**  
**cancers gastriques**  
**associés 6%**



# C - DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

## 1 - Carences en B12

### a - **Maladie de Biermer** *la plus fréquente en Europe*

- F 50ans, HLA B8, Scandinaves
- *maladies auto-immunes associées*
  - ☞ **AH, vitiligo, myxoedème**
- *franche macrocytose*  $> 120 \text{ m}^3$
- *atrophie et hypochlorydrie gastrique*
- *test de Schilling +*
- *auto-anticorps anti FI +*

### b - **Carences d'apport**

- ☞ **régime végétalien.....5 ans!!!!**



## c - Carences d'absorption

### ☞ **détournement de B12 par des micro-organismes:**

- *Bothriocéphalose*
- *consommation microbienne*  
*anses borgnes, fistules, diverticules du grêle*

### ☞ **causes gastriques:**

- *gastrectomie (fundus)*
- *gastrite atrophique non Biermerienne*  
☞ risque de **cancer digestif** associé

### ☞ **causes intestinales:**

- *iléectomie,*
- *maladies de l'iléon distal: Crohn...*
- *maladie d'**Immerslund***  
*autoAC anti-recepteur B12-FI*  
*protéinurie tubulaire associée*

### ☞ **causes pancréatiques**

- *défaut de sels calciques*
- *acidification excessive (syndrome de Zollinger-Ellison)*

### ☞ **déficit enzymatiques rares (TCO II,....)**



## 2 - Carences en Acide Folique

### a - Carences d'apport

#### ➤ Augmentation des besoins:

- ☞ *grossesse +++*
- ☞ *régénérations médullaires intenses ++*
- ☞ *consommation par des cellules malignes*

#### ➤ Diminution des apports alimentaires

- ☞ *dénutrition, éthylisme.....*
- ☞ *laits de chèvre*
- ☞ *alimentation parentérale exclusive*

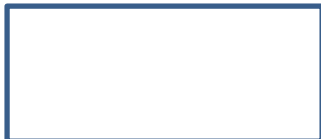
### b- Carences d'absorption

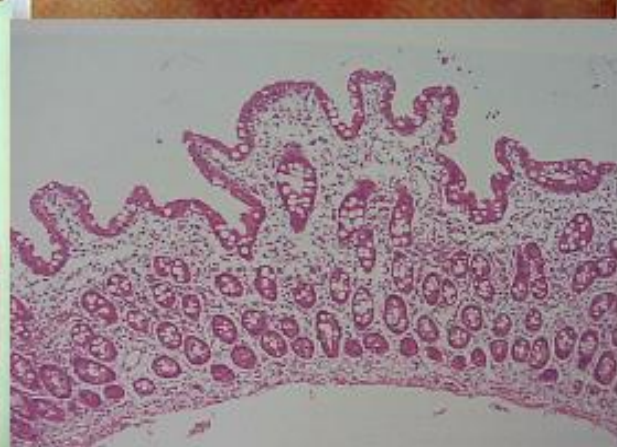
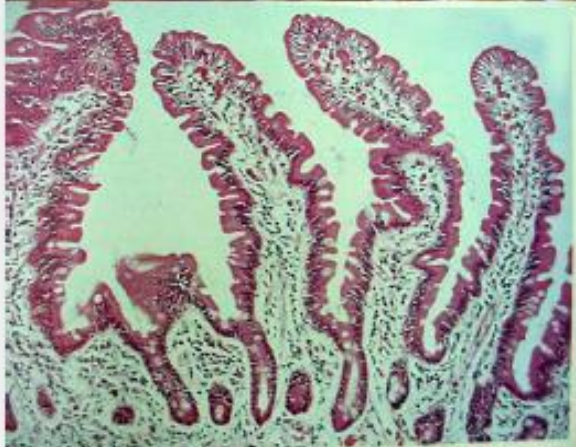
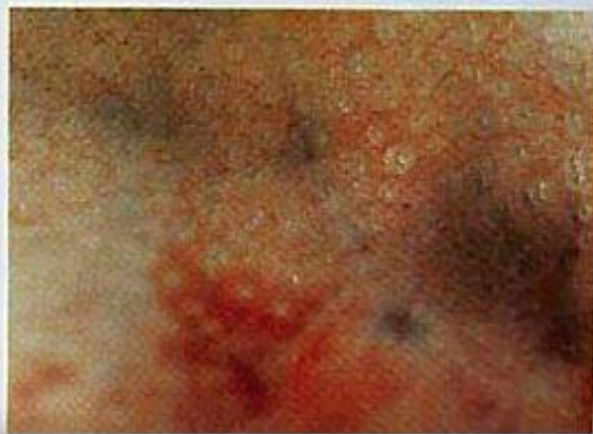
#### ➤ Etiologies iléales proximales

- ☞ *résection intestinales hautes*
- ☞ *sprues tropicales*
- ☞ *maladie de Whipple*
- ☞ *malabsorptions prolongées*

### c - Carences mixtes:

- ☞ *Etiologies iléales*





## II - ANEMIES MACROCYTAIRES NON CARENTIELLES

### A - ALCOOLISME

- *En France, c'est l'étiologie la plus fréquente des macrocytoses:*
  - γ **GT** à faire systématiquement
- *Tableau clinique évocateur + macrocytose modérée: 100/110 m<sup>3</sup>*
- *Plusieurs mécanismes:*
  - ☞ *carence d'absorption en folates*
  - ☞ *inhibition du cycle entéro-hépatique de l'acide folique*
  - ☞ *toxicité directe de l'alcool sur les érythroblastes*
  - ☞ *acanthocytose par dyslipémies*

### B - ETIOLOGIE TOXIQUE OU MEDICAMENTEUSE

- De nombreuses molécules peuvent entraîner une anémie macrocytaire:
  - ☞ soit en ⚡ le métabolisme des folates ou de la cobalamine
  - ☞ soit en ⚡ la synthèse de DNA
- tableau **d'anémie macrocytaire +/- mégaloblastique**



## ● Molécules:

### ➤ anti-néoplasiques:

☞ **antifoliques: MTX**

☞ *antipyrimidines: Aracytine, 5FU*

☞ *antipurines: 6-mercaptopurine, thioguanine, Azathioprine*

☞ *inhibiteurs de la synthèse des désoxyribo -nucléotides:*  
*Hydroxyurée (Hydréa\*)*

### ➤ anti-infectieux:

☞ **salazopyrine**

☞ **trimethoprime** (Bactrim<sup>R</sup>)

☞ **pyrimethamine** (Malocide<sup>R</sup>)

### ➤ anti-inflammatoires:

☞ *colchicin*□□□

### ➤ diurétiques:

☞ *triamtérène*

### ➤ anti-épileptiques:

☞ *hydantoïnes*

☞ *barbituriques*

## ● protoxyde d'azote

**C – MDS (QS)**

**D - HYPOTHYROIDIE**

↳ association fréquente: **Hypothyroidie + Biermer**

devant ☞ **Rechercher systématiquement une maladie de Biermer  
toute hypothyroidie avec une macrocytose**



# traitement

Réparer l'anémie et reconstituer les réserves (TRT substitutif).

TRT étiologique quand il est possible.

Acide folique: cp 5mg

Adulte 20mg/j – Enfant 10mg/j – NRS 5mg/j.

Durée du TRT 02mois + TRT entretien dans les  
Anémies Hémolytiques chroniques (15j/mois).

Acide folinique: Amp 5mg et 50mg IM/IV

# traitement

## VIT 12:

- Affections gastriques, malabsorptions congénitales et causes intestinales non guérissables → 100µg en IM 1×/mois a vie.
- Maladie de Biermer: Risque de cancer Gastrique  
+++  
→ FOGD / 2 ans avec biopsies+++
- Carence en fer associée: Poursuite du TRT martial jusqu'