

Les Anémies carentielles

Dr chehili

Module d'hématologie 2017

Definition

Anémie = diminution du taux d'HB

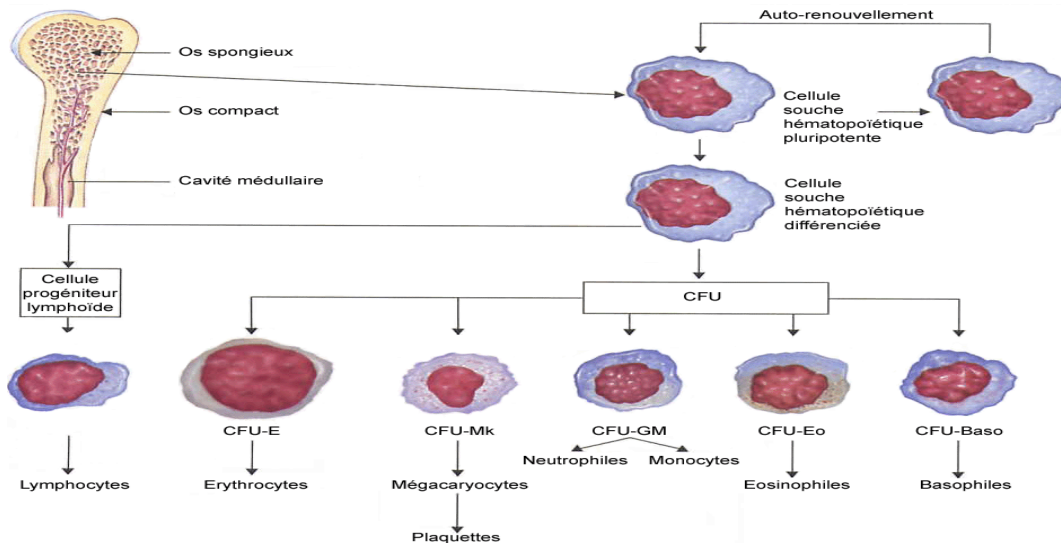
< Anémie 13gr/dl chez l'homme

<12gr/dl la femme

<11gr/dl enceinte

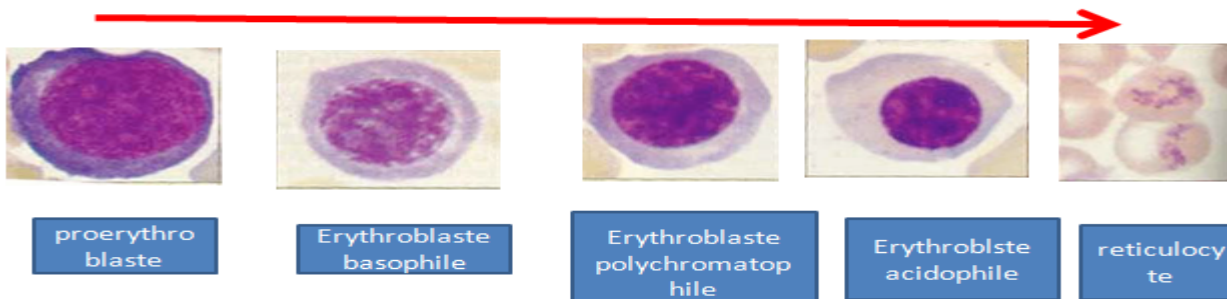
Carentielle = déficit en facteurs exogènes indispensables à l'érythropoïèse: Fer, VitB9, VitB12, autres
Causes d'apport en Fer et Folates sont les plus fréquentes dans pays en voie de développement.

Rappel physiologique



La lignée érythroblastique dérive d'une cellule souche primitive pluripotente, commune à toutes les cellules sanguines, via les progéniteurs érythroblastiques.

La lignée érythropoïétique



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

- C'est au cours de la différenciation des érythroblastes que s'effectue dans les mitochondries la synthèse de l'hémoglobine
- Elle débute dans l'érythroblaste basophile pour s'arrêter au stade acidophile quand la concentration intra-érythroblastique d'hémoglobine est devenue optimale, signal de l'arrêt des mitoses.
- L'érythroblaste acidophile ne se divise plus, son noyau est devenu inutile et est expulsé, la

cellule est devenue réticulocyte. Les réticulocytes terminent leur maturation en 24 à 48 heures dans le sang

- Le nombre de réticulocyte circulant est un bon indicateur de l'activité érythropoétique de la moelle osseuse.
- La CELLULE dépourvue de noyau, ne peut renouveler son stock enzymatique nécessaire au maintien de son intégrité, il meurt de vieillissement au terme d'une durée de vie de 120 jours.

Érythrocytes = globules rouges

- Durée de vie = env. 120 j
- La seule fonction du GR est de véhiculer l'hémoglobine, elle-même transporteuse de l'oxygène des poumons aux tissus.
- L'important pour l'organisme, c'est la capacité de transport de l'oxygène et donc la concentration d'hémoglobine dans le sang

Mécanismes physiopathologiques

Anémies centrales :

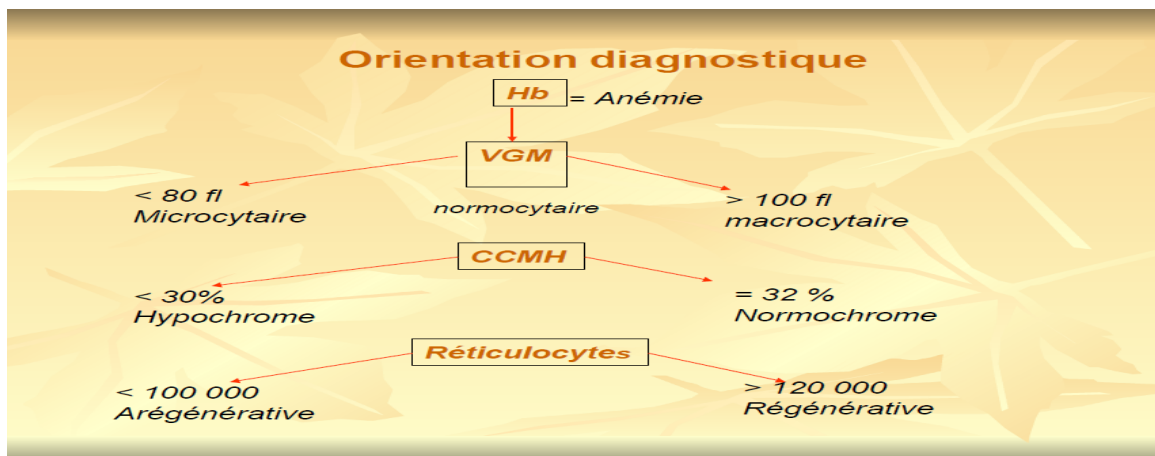
- Anomalies de la moelle; myelofibrose, aplasie médullaire, Myelodysplasies
- Déficit en matières premières : FER FAP: VitB9 VitB12
- Déficit en TNF

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 aigue) progressive.....*
 - ☞ *2 La sévérité de l'anémie: taux HB*
 - ☞ *3 Le terrain*



ORIENTATION DIAGNOSTIQUE	
Anémie Microcytaire Arégénérative	Anémie Normo/Macrocytaire Arégénérative
<ul style="list-style-type: none"> ■ Anémie Ferriprive +++ ■ <i>Inflammation, Maladie chronique.</i> ■ <i>Anémie sidéroblastique.</i> 	<ul style="list-style-type: none"> ■ <i>IRC – Ethylisme – SPM.</i> ■ <i>Hépathopathies (Cirrhose).</i> ■ <i>Endocrinopathies.</i> ■ Anémie Mégaloblastique (FAP) ■ <i>Sd Myélodysplasiques</i> ■ <i>Envahissement Médullaire</i> ■ <i>Aplasie Médullaire – Myélofibrose.</i> ■ <i>Erythroblastopénies</i>

Anémie ferriprive

anémie microcytaire hypochrome hyposiderémique

en rapport avec l'épuisement des réserves de l'organisme en Fer.

Cause la plus fréquente des anémies dans le monde.

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

Rappel: Fer métal, facteur exogène indispensable à la vie.

Apport: aliments: fer hémique produits carnes (30%), fer non hémique : légumes secs (1-20%).

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

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

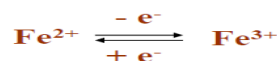
Repartition; transport; transferrine **reserves:** ferritine, hemosiderine

Le Fer: Indispensable à toute forme de vie sur Terre

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

• **Fe²⁺, ferreux (réduit)**

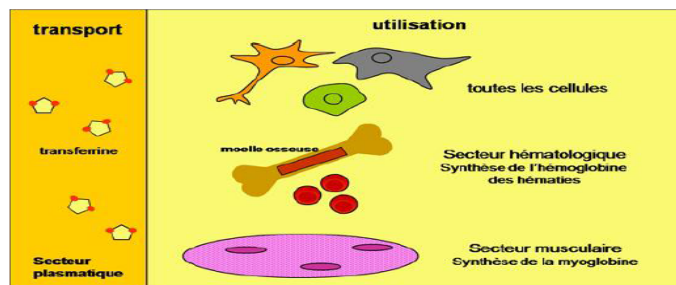
• **Fe³⁺, ferrique (oxydé)**



Le fer biologiquement actif est sous forme Fe²⁺(ferreux) seul à passer les membranes cellulaires

3

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**

4

L'Hème

porphyrine + Fer $Fe^{2+/3+}$

Fixe l'oxygène → Hémoglobine/Myoglobine

Transfert d'e⁻ → Cytochromes Hémoprotéines

• Les circuits ?
• Les Acteurs ?
• La Régulation ?

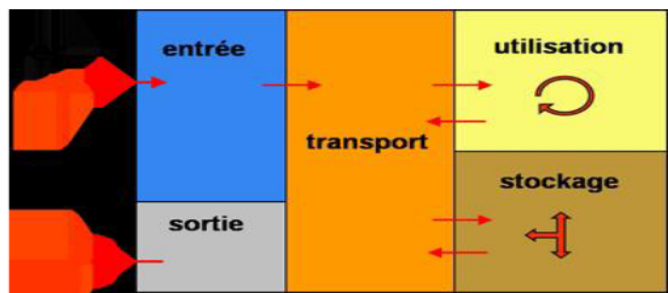
Intestin : absorption
Foie : stockage & tour de contrôle
Moelle Osseuse: utilisateur
Recyclage : le macrophage

Import / Export / Stockage cellulaire

Circulation Sanguine

Vi : vinyl Pr : propionique

Le circuit du fer dans l'organisme humain



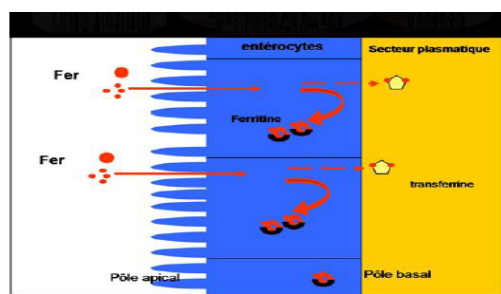
Le fer entre dans l'organisme au niveau du duodénum puis est transporté par le sang vers les sites d'utilisation et de stockage
La sortie de fer de l'organisme se fait essentiellement par desquamation cellulaire en particulier des cellules intestinales et au niveau du rein

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

Absorption intestinale du fer

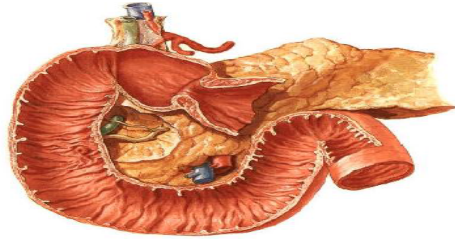


- Dans le duodénum, le fer est absorbé au niveau du pôle apical des entérocytes sous 2 formes présentes dans les aliments ingérés : le fer dit héminique et le fer ferrique.
- Dans les cellules entérocytaires le fer est, soit stocké dans une protéine, la **ferritine**, soit amené au pôle basal de la cellule 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 hémique Fe^{++} , ferreux, réduit: 10% bol alimentaire mais 1/3 du fer absorbé
 Fer non-hémique Fe^{+++} , ferrique, oxydé: inorganique 90% apports et 2/3 fer absorbé

D2

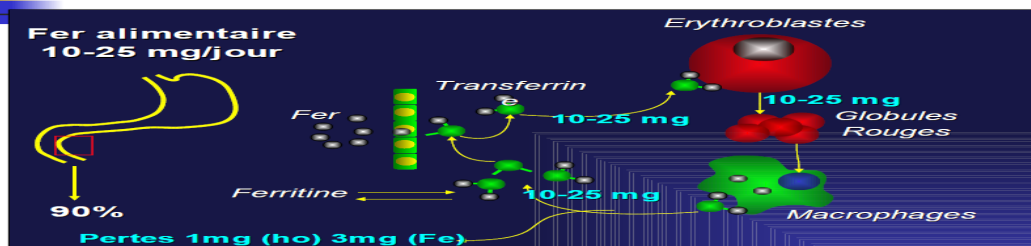


Besoins:
 Homme et Femme ménopausée: 1mg/j
 Femme jeune: 2mg/j; enceinte: 3mg/j

Apports: 10 à 15mg/j
 viandes >> légumes
 Ac ascorbique $^{++}$

15

Anémies Métabolisme du fer



Physiopathologie

- Fer \rightarrow synthèse de l'HB(hème); \rightarrow Fer Synthèse de l'HB alors que la synthèse d'ADN est preserue.
- Carence martiale \rightarrow diminution de la concentration du GR en Hb(hypochromie)
 \rightarrow retard dans le signal d'arrêt des mitoses
- GR de petite taille(microcytose).
- Fer \rightarrow Tissus a renouvellement rapide(peau, cheveux, muqueuses: Fer signes extra hematologiques.

Signes cliniques:

Sd anémique d'installation progressive.

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

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

- **Anomalies du comportement alimentaire:** Sd Pica: ingestion de produits denues de valeur nutritive (geophagie,tricophagie....)

Signes biologiques:

NFS: anemie de degres variable,microcytaire(VGM<80fl) , hypochrome(CCMH<30%)
 ,aregenerative(Retic< 120.000elets/mm3
 parfois thrombocytose.

Frottis sanguin: anisocytose,microcytose,hypochromie,poikilocytose,cellules cibles,annulocytes.

Bilan martial;

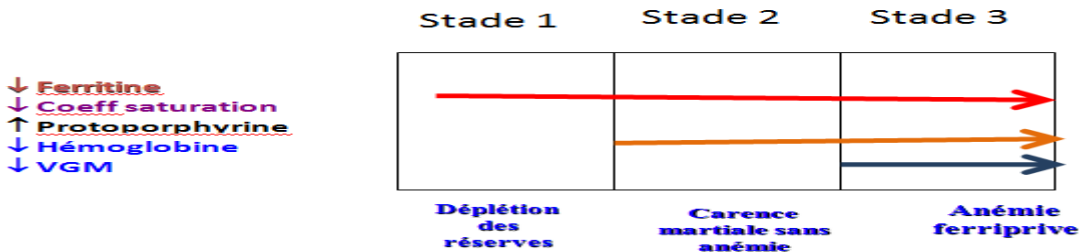
Fer serique CTF(TIBC) CS (Fer/CTF) <16% Ferritenemie

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



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;

hémosidérinurie; diathèses hémorragiques.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DE LA MICROCYTOSE

Tests	Carence martiale	Trait thalassémique	Anémie inflammatoire
Hémoglobine	↘	± ↘	↘
VGM	↘	↘	↘
Protoporphyrine	↗	↘	↘
Fer sérique	↘	↘	↘
Capacité totale	↘	↘	↘
Coeff. Sat.	↘	↘	↘
Ferritine	↘	↘	↘

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 mal absorption.

Substitution systématique: femme enceinte et allaitante

Anémies 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:.....

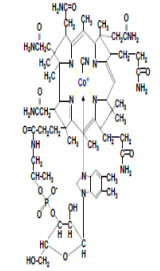
apport alimentaire:

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

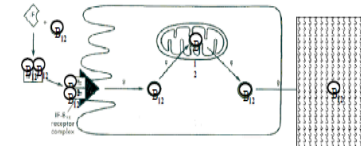
3-2- Vitamine B12:



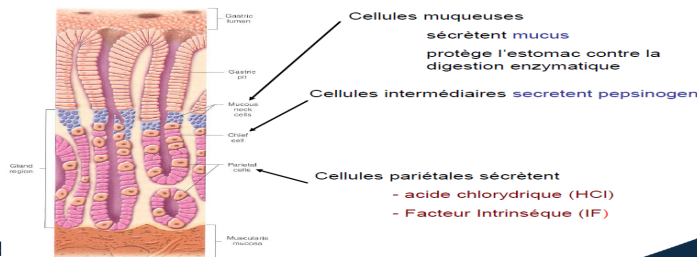
- > chimie: Cyanocobalamine
noyau tétrapyrrolique + Cobalt
- > besoins: 3 mg/j
- > métabolisme:

- **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

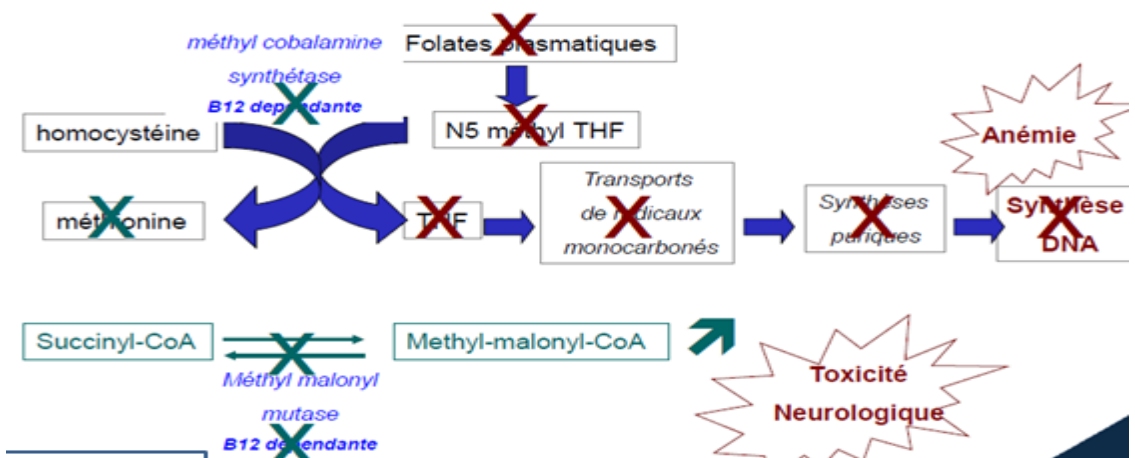
> si carence: accumulation d'un précurseur toxique pour la myéline:
acide acétyl malonyl CoA



Secretions gastriques



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 vermissée

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

Université de Limoges

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

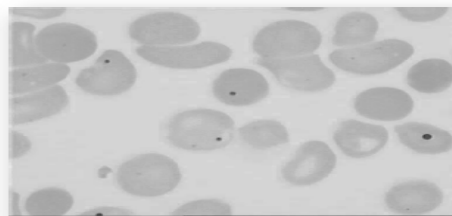
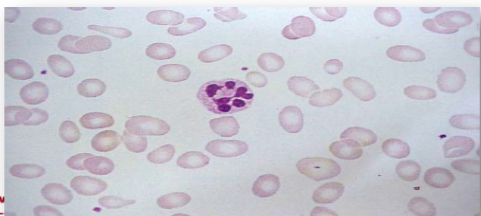
Université de Limoges

B - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE:

1- NFS: pancytopénie

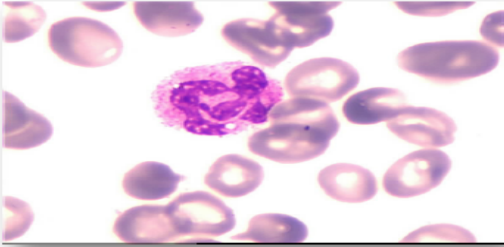
➤ Anomalies de la lignée rouge:

- ↪ 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



Univ de L

➤ **Anomalies de la lignée blanche:**

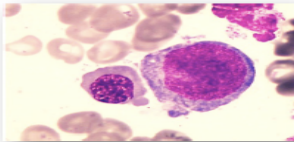


- ↪ leucopénie modérée: 2000/3000mm³
- ↪ neutropénie avec **déviation de la formule d'ARNETH à droite**
- ↪ Polynucléaires hypersegmentés +++ (5 à 6 lobes)

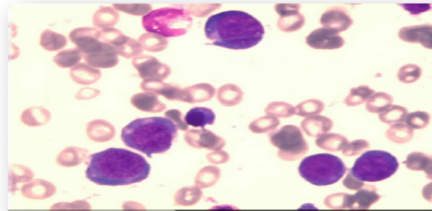
➤ **Anomalies de la lignée plaquettaire:**

- ↪ thrombopénie modérée
- ↪ macro-thrombocytes

2- Myélogramme



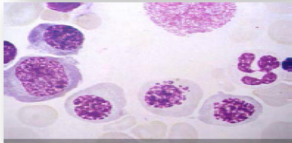
➤ **Moelle riche et bleue +++**



➤ **Dysérythropoïèse**

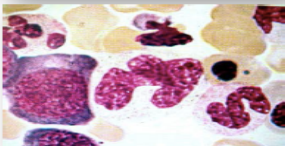
Présence de Mégaloblastes:+++

- ↪ 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

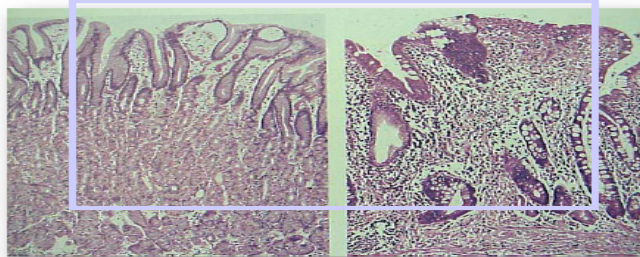
4- Bilan Immunologique:

- **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
- achlorhydrie 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 hypochlorhydrie 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 m3**
- 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^R)**

- ☞ **pyrimethamine (Malocide^R)**

- **anti-inflammatoires:**

- ☞ colchicin□□□

- **diurétiques:**

- ☞ triamtèrene

- **anti-épileptiques:**

- ☞ hydantoïnes

- ☞ barbituriques

- **protoxyde d'azote**

C – MDS (QS)

D - HYPOTHYROIDIE

☞ association fréquente: **Hypothyroidie + Biermer**

☞ **Rechercher systématiquement une maladie de Biermer devant 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

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'