

## Anémie par carence martiale et autres anémies nutritionnelles

### (Question 295 - Module 14)

- Les anémies nutritionnelles comprennent les anémies hypochromes, liées en pratique à une carence martiale ou à une inflammation, et les anémies mégaloblastiques, liées à une carence en folates et/ou en vitamine B12.
- La carence martiale domine ce chapitre, car elle pose un véritable problème de santé publique. Le fer est en effet l'oligo-élément dont la carence est la plus fréquente, même dans les pays industrialisés, et ce aux différents âges de la vie.

#### A. Rappels sur le diagnostic d'une anémie

L'anémie est définie par un taux d'hémoglobine bas (< 13 g/100 ml chez l'homme, < 12 g/100 ml chez la femme et l'enfant, < 11 g/100 ml chez la femme enceinte). Le diagnostic est ensuite orienté par les trois éléments suivants :

- la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) : elle permet de distinguer les anémies hypochromes (TCMH < 27 g/l) des anémies normochromes ;
- le volume globulaire moyen (VGM) : il permet de distinguer les anémies microcytaires (VGM = 80  $\mu^3$ ), normocytaires (= 80  $\mu^3$  < VGM < 100  $\mu^3$ ), et macrocytaires (VGM > 100  $\mu^3$ ). La microcytose confirme en règle l'hypochromie;
- le taux de réticulocytes : il permet de distinguer les anémies régénératives (taux > 100 000 à 120 000/mm<sup>3</sup>) des anémies non régénératives (< 50 000 à 60 000/mm<sup>3</sup>).

Devant une anémie hypochrome, l'étape suivante consiste à doser le fer sérique. Ce dosage va faire la distinction entre une anémie hypochrome hyposidérémique, où le fer sérique est bas, et une anémie normo- ou hypersidérémique. C'est dans le cadre des anémies hypochromes hyposidérémiques que l'on trouve les anémies par carence en fer et les anémies inflammatoires.

#### B. Anémie par carence martiale

##### B. 1 De la carence en fer à l'anémie

Avant de considérer la démarche diagnostique, il est essentiel de rappeler la chronologie des événements conduisant de la carence en fer à l'anémie. Le fer est nécessaire à la synthèse mitochondriale de l'hème au niveau de l'érythroblaste, synthèse pour laquelle l'organisme puise dans ses réserves ; la diminution des réserves qui n'est pas compensée par l'alimentation peut donc conduire à une anémie mais au terme d'une évolution qui se fait en trois phases (figure 1) :

- au cours de la première phase, les stocks en fer (foie, rate, moelle) sont diminués. Cette phase est marquée par une diminution de la ferritine ;
- dans une deuxième phase, le transfert du fer aux hématies est diminué. Cette phase est marquée par une diminution de la saturation de la transferrine et une augmentation de la capacité totale de fixation du fer ;

- nous n'en sommes encore qu'au stade infra clinique de la carence. L'évolution vers l'anémie microcytaire, phase ultime de l'évolution, ne se fait qu'après plusieurs mois de déséquilibre. Il faut donc bien faire attention à ne pas confondre carence en fer et anémie ferriprive, et à ne pas oublier que devant une carence en fer, l'absence d'anémie ne doit pour autant pas dispenser de la recherche étiologique (et par conséquent pronostique).

## B.2 Diagnostic

Le problème diagnostique se pose devant un syndrome anémique ou une hypochromie, qu'ils soient rencontrés fortuitement ou recherchés chez des sujets à risque. Le dosage de la ferritine sérique est alors 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 cytolysse.

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 dosage des récepteurs solubles de la transferrine, de la protoporphyrine érythrocytaire, ou du lévulinate érythrocytaire) mais elles ne sont pas avérées utilisables en pratique clinique.

## B.3 Diagnostic différentiel

Trois situations doivent principalement être discutées parmi les autres anémies hypochromes, à côté de l'anémie par carence martiale (Tableau 1) :

- l'anémie inflammatoire, avec son cortège général clinique et biologique. Il est nécessaire de doser les protéines de l'inflammation (« profil protéique ») et de montrer que la ferritine est augmentée ;

- l'anémie d'origine mixte, où carence en fer et inflammation sont associées. En présence d'un syndrome inflammatoire, des valeurs normales ou peu augmentées de ferritine sont inattendues et doivent faire évoquer une carence martiale associée ;
- les thalassémies, qui prévalent en particulier au pourtour du bassin méditerranéen. Elles sont caractérisées par une érythropoïèse inefficace avec une anémie nettement microcytaire et hypochrome. L'examen clinique peut retrouver une hépatosplénomégalie, en réalité très inconstante. Le diagnostic est apporté par l'électrophorèse de l'hémoglobine, tout au moins pour les •-thalassémies. En ce qui concerne les •-thalassémies, le diagnostic ne peut être fait que par élimination.

## B.4 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 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 », point 2).

## B.5 Diagnostic étiologique

On pourrait considérer dans un esprit de simplification que les anémies par carence en fer résultent d'apports insuffisants ou de pertes accrues, principalement d'origine digestive et gynécologique. Le problème est réalité plus complexe, dans la mesure où il faut prendre en compte ensemble les trois déterminants des réserves en fer : les apports et les pertes, comme déjà dit, mais aussi les besoins. C'est ainsi que les apports et les pertes peuvent être considérés en absolu (ex. d'une carence nutritionnelle ou d'une spoliation sanguine majeures) et de façon relative (ex. des carences et déperditions mineures mais à l'origine d'une carence en fer dans un contexte de besoin augmenté ; ex. à l'inverse de l'anorexie restrictive, où l'anémie n'est pas la règle malgré la dénutrition majeure, parce qu'une aménorrhée est associée).

Les apports de fer sont insuffisants en absolu dans les régimes riches en céréales et pauvres en viande. Ils peuvent être insuffisamment relativement aux besoins augmentés chez l'enfant au cours des premières années de la vie et chez la femme enceinte. Chez le nourrisson, les besoins sont considérables en raison d'une part de la croissance rapide et d'autre part de la relative faiblesse des réserves, en particulier chez le prématuré. C'est ainsi que les besoins quotidiens de la première année de la vie, rapportés au kg 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. Les besoins en fer sont aussi considérablement augmentés durant la grossesse. On estime à plus de 1 000 mg les besoins pour équilibrer la balance en fer au cours de la grossesse ; si les réserves de fer sont de l'ordre de 500 mg en début de gestation, il faudrait pour couvrir le surcoût 2,5 mg/j de fer disponible pour les 2 derniers trimestres de la grossesse, ce qui correspond à un apport alimentaire de près de 20 mg et à environ 1,5 fois l'apport alimentaire moyen des femmes enceintes. Il existe toutefois au cours de la grossesse, dans les conditions normales, une augmentation d'un facteur 3 à 10 de l'absorption intestinale de fer susceptible de couvrir les besoins. Cette augmentation importante de l'absorption n'est tout de même pas illimitée, de sorte que de la couverture des besoins peut s'avérer malgré tout difficile dans les situations d'alimentation pauvre en fer, de ménorragies importantes et de grossesses répétées. Sur cet aspect des apports alimentaires, voir aussi « pour approfondir », point 3.

Concernant les pertes, on distingue les pertes physiologiques excessives et les pertes pathologiques. Les pertes physiologiques sont en pratiques les pertes menstruelles, et près de 95 % des anémies rencontrées

chez la femme de moins de 50 ans sont liées à une carence martiale. Les pertes en fer sont excessives quand l'abondance et/ou la durée du saignement sont eux-mêmes excessifs, plus souvent chez la femme porteuse d'un dispositif intra-utérin. Pour les pertes pathologiques, il faut retenir à ce sujet l'équivalence suivante :  $10 \text{ ml de sang} = 5 \text{ mg de fer}$ . 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 intravasculaire...), 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 dans « pour approfondir » (point 4).

A côté des insuffisances d'apports et des pertes en fer, il faut citer un dernier mécanisme pour les carences en fer : la malabsorption intestinale. Les causes sont multiples : la gastrectomie, qui peut être suivie d'une augmentation de la motilité intestinale au niveau de l'intestin proximal, site principal d'absorption du fer ; une achlorhydrie ; les diarrhées chroniques ; la malabsorption intestinale proprement dite, touchant en particulier le duodénum et le jéjunum proximal. Nous sortons cependant là du cadre des anémies carencielles *stricto sensu*.

## B.6 Statut en fer de la population

Diverses études ont montré l'absence de réserves en fer dans une fraction importante de la population et en particulier chez le jeune enfant, l'adolescente et la femme en âge de procréer. Dans l'étude du Val-de-Marne, 29 % des enfants de moins de 2 ans, 14 % des jeunes de 2 à 6 ans, 15 % des adolescentes, et 10 % des femmes en âge de procréer présentent une carence en fer ; la proportion pour les femmes en âge de procréer s'élève même à 23 % dans l'étude SU-VI-MAX. Enfin, une carence en fer a été montrée chez 60 à 75 % des femmes au terme de leur de grossesse, à l'origine d'une anémie chez 10 à 30 % des femmes.

## B.7 Traitement préventif

La prévention repose en pratique sur une alimentation équilibrée, donc variée, en particulier chez la femme en âge de procréer, parce qu'elle est la plus exposée. Dans tous les cas, il importe de connaître les besoins et, pour en assurer la couverture, de mettre en regard les différents déterminants des réserves en fer : les apports quantitatifs et qualitatifs (qui conditionnent la biodisponibilité du fer, très variable selon les aliments et leur association : voir « pour approfondir, 4 »), les pertes en fer, l'état de la muqueuse intestinale, et la taille du pool de fer, car il conditionne l'absorption intestinale. Il faudrait par exemple pour couvrir les pertes journalières un apport effectif de fer de près de 2 mg par jour, ce qui correspond à un apport alimentaire de 11 mg par jour si l'on se base sur une absorption intestinale de 15 % (comme c'est le cas dans l'alimentation occidentale). Or, il s'avère que 50 % des femmes ont des apports inférieurs à 10 mg par jour en France. Pour autant la prévention par apport pharmacologique ne doit pas être généralisée parce qu'elle fait courir le risque d'une accumulation avec des effets tissulaires délétères directs (surcharge tissulaire) et indirects (stress oxydatif), voire d'intoxication. Le problème se pose par contre réellement chez la femme enceinte (cf. supra) et en particulier quand les réserves en fer étaient faibles en début de grossesse ; l'apport alimentaire doit être complété précocement par un apport pharmacologique (de l'ordre de 30 mg/j).

## B.8 Traitement curatif

Le traitement se fait par administration orale de sels de fer, préférentiellement sous forme de sels ferreux car ils sont mieux absorbés que les sels ferriques. Le traitement devrait être pris à jeun pour la raison de la meilleure biodisponibilité, mais cela peut poser des problèmes de tolérance, avec une distension voire une

douleur gastrique. Le traitement sera alors mieux toléré s'il est pris au cours du repas, mais il devra alors être plus prolongé. Il convient dans tous les cas d'éviter la prise simultanée de produits laitiers, qui peuvent réduire l'absorption du fer de 30 à 50 %. La dose recommandée est de 100 à 200 mg/j de fer élément chez le sujet adulte, et de 6 à 10 mg/kg/j chez l'enfant à partir d'un mois. Les préparations du commerce délivrent une quantité de fer de 33 à 105 mg par unité et associent généralement de la vitamine C (pour augmenter l'absorption intestinale du fer). L'efficacité du traitement sur l'anémie sera évaluée à 1 mois. La non correction de l'anémie doit faire évoquer les hypothèses suivantes : la mauvaise observance au traitement, dont témoignerait l'absence de selles noires, la persistance de la perte de fer, une anémie d'origine mixte (insuffisance médullaire par infiltration tumorale, anémie inflammatoire chronique...) ou une malabsorption du fer, qui doit alors faire prescrire le fer par voie parentérale.

Il faut souligner que l'esprit du traitement curatif n'est pas seulement de traiter l'anémie, mais bien la carence en fer causale dont l'anémie n'est que le stade ultime. Aussi, le traitement par le fer devra t'il être poursuivi sur plusieurs mois. L'évolution sera appréciée par des dosages de la ferritine sérique, en respectant une fenêtre thérapeutique de 8 jours ; la normalisation du taux dictera l'arrêt de la thérapeutique. Le suivi de la crise réticulocytaire n'a pas d'intérêt quand la carence martiale est bien repérée comme la cause de l'anémie, mais plutôt là où le mécanisme demeure discuté.

Pour clore ce chapitre sur les anémies hypochromes d'origine nutritionnelle, on peut dire qu'il se résume pratiquement à la carence en fer. D'autres anémies hypochromes d'origine nutritionnelle peuvent cependant être rencontrées, mais de façon exceptionnelle (voir « pour approfondir », point 5).

## C. Anémies mégaloblastiques

### C.1 Diagnostic

Le diagnostic peut être suspecté sur des arguments cliniques :

- 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.

La confirmation diagnostique est apportée par la biologie qui montre une anémie normochrome macrocytaire arégénérative avec une CCMH normale ou augmentée ; dans la carence profonde, l'anémie est associée à une neutropénie, avec classiquement une déviation à droite de la formule d'Arneth (c.à.d. une hyperlobulation des polynucléaires neutrophiles) et à une thrombopénie, avec donc au total une pancytopenie. Le frottis sanguin pourrait montrer des macrocytes, des macroovalocytes, une anisopoïkilocytose, et des corps de Jolly. Après cette première étape, il demeure naturellement à préciser l'origine de la carence, en dosant la vitamine B12 et les folates sériques et érythrocytaires, bien sûr avant tout traitement. Il est rarement nécessaire de recourir à des examens plus spécialisés pour repérer la carence spécifique.

### C.2 Diagnostic différentiel

Il convient d'écarter :

- Les macrocytoses sans anémie. Les causes les plus fréquentes sont : l'alcoolisme, les pathologies hépatiques, et l'hypothyroïdie ;
- Les mégalo blastoses 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 mégalo blastose. Elles sont rares et surtout le fait d'anomalies congénitales du métabolisme de la vitamine B12 et des folates ;
- Enfin, les anémies mégalo blastoïdes, et en particulier la myélodysplasie du sujet âgé, qui requiert une analyse cytologique soignée ; l'anémie réfractaire simple ; l'anémie sidéroblastique acquise ; la leucémie myélomonocytaire chronique.

### C.3 Carence en vitamine B12

La vitamine B12 est exclusivement libérée par des bactéries et est présente dans les aliments d'origine animale, liée à des protéines ; elle n'est ni stockée ni synthétisée dans les plantes. Dans la mesure où le rapport des réserves de cobalamine aux besoins quotidiens est de 1 000 pour 1, d'une part, et où l'apport alimentaire de vitamine B12 est en moyenne 3 fois celui recommandé en France, d'autre part, il est tout à fait exceptionnel de rencontrer une carence d'origine alimentaire, d'autant que l'absorption intestinale est augmentée quand les réserves sont basses. Pour qu'une telle carence survienne, il faut donc, chez l'adulte, la conjonction d'une alimentation végétalienne (sans aucun produit d'origine animale) prolongée et d'un facteur associé, comme par exemple une carence en fer compliquée d'une atrophie de la muqueuse gastrique. Chez l'enfant, les réserves de vitamine B12 sont faibles à la naissance quand la mère est végétarienne. Dans la mesure où le lait maternel est pauvre, une carence peut survenir chez l'enfant s'il est soumis lui aussi à un régime végétarien ; les signes cliniques se manifestent alors au cours de la première année de la vie sous la forme de convulsions et d'un retard psychomoteur et d'une atteinte des voies nerveuses longues qui ne sont pas toujours réversibles après traitement.

### C.4 Carence en folates

Dans la mesure où l'homme ne peut 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'anticonvulsivants 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.

## C.5 Traitement

La nature exacte de la carence vitaminique doit être précisée, car si l'anémie de la carence en vitamine B12 se corrige partiellement avec l'apport de folates (en raison de l'intrication de leur métabolismes), les anomalies neurologiques persisteront ou même s'aggraveront tant que la carence spécifique ne sera pas compensée. Il faut à ce sujet insister sur la vulnérabilité des voies nerveuses longues à la carence en vitamine B12, en particulier en cas de récurrence car l'expression clinique se fait surtout sur le mode neurologique et avec des séquelles de gravité croissante. La carence en vitamine B12 est cependant rare, de sorte que pour le traitement d'une carence d'origine réellement nutritionnelle, c'est plutôt celle en folates qu'il faut considérer. La posologie habituelle du traitement par acide folique est de 5 à 15 mg/jour (la spécialité disponible se présente sous forme de cp. à 5 mg). Le traitement doit être poursuivi 2 à 3 mois afin de corriger l'anémie mais aussi de reconstituer les réserves. L'efficacité du traitement sera évaluée par la normalisation de la numération sanguine à 8 semaines. Une réponse incomplète pourra faire discuter une malabsorption associée ou l'association à une carence martiale.

Pour clore ce travail sur les anémies carencielles et pour être complet, on peut citer des anémies hémolytiques d'origine nutritionnelle, mais qui sont tout à fait exceptionnelles (voir : « pour approfondir », point 8).

## Pour approfondir

### 1. Métabolisme du fer et apports alimentaires

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 critique 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.

### 2. 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.

### 3. Apports alimentaires en fer et biodisponibilité

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 héminiques 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 animale (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 amyliacés. 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.

#### 4. 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 mesurées 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 volumes 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 angiodysplasies 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 télengiectasies héréditaires (maladie de Rendu-Osler), et les troubles de la coagulation et de la fonction plaquettaire.

## 5. Autres anémies hypochromes d'origine nutritionnelle

Des anémies nutritionnelles peuvent se développer en raison de la carence pour chacun des éléments entrant dans la synthèse de l'hémoglobine. Aussi, en outre du fer, de la vitamine B12 et des folates, il faut citer le cuivre et le zinc et, partant, d'autres causes possibles de carence et d'anémie :

- la carence en cuivre est en réalité exceptionnelle. On l'observe dans certains cas d'alimentation parentérale prolongée et lors d'une supplémentation excessive de zinc ou de fer inorganique. Le diagnostic peut être évoqué devant l'association de l'anémie à une neutropénie ;
- la carence en vitamine B6 est très rare aussi, car cette vitamine est abondante dans l'alimentation. Le statut vitaminique peut néanmoins être perturbé en raison d'interférences médicamenteuses (isoniazide et pénicillamine en particulier) ou de malabsorption. Le diagnostic est apporté devant l'association d'une élévation de l'activité des transaminases érythrocytaires à des taux diminués de vitamine B6 et de pyridoxal phosphate.

## 6. Physiopathologie des anémies mégalo-blastiques et métabolisme de la vitamine B12 et des folates

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 (figure 2). 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).

La vitamine B12 est libérée dans l'estomac de sa liaison avec des protéines. L'absorption intestinale s'établit au niveau de l'iléon distal en présence d'une protéine appelée facteur intrinsèque synthétisée par les cellules pariétales gastriques ; l'endocytose du complexe facteur intrinsèque – vitamine B12 est médiée par un récepteur spécifique qui permet le transfert de la vitamine B12 sur la transcobalamine. S'agissant de l'acide folique, la plus grande partie est présente dans les aliments sous forme de polyglutamates, dénommés communément folates. La molécule d'acide folique doit, pour être active, être réduite par la dihydrofolate réductase en tétrahydrofolate (THF). Pour être absorbés, les polyglutamates doivent être conjugués par une enzyme présente dans le suc pancréatique. On admet qu'entre 50 et 60 % des polyglutamates de l'alimentation sont déconjugués dans l'intestin et donc absorbés, à la différence de la forme cristallisée qui est entièrement absorbée. La biodisponibilité des folates alimentaires est cependant peut-être sous-estimée, et pourrait être supérieure à 60 %. L'absorption se fait au niveau du jéjunum, et c'est sous forme méthylée (CH<sub>3</sub>-THF) que la molécule est transportée dans le sang, excrétée dans la bile puis réabsorbée. Enfin, la molécule de CH<sub>3</sub>-THF doit être déméthylée en présence de vitamine B12 pour intégrer le cycle folique cellulaire. Il existe donc bien une synergie entre ces deux métabolismes.

## 7. Troubles neurologiques des anémies mégalo-blastiques

Ces troubles ont une physiopathologie complexe et associent :

- une diminution de la synthèse de myéline à l'origine d'une neuropathie démyélinisante dans la carence en vitamine B12 ;

- et des troubles neurologiques et cognitifs observés à la fois dans la carence en vitamine B12 et en folates. Ces troubles peuvent être liés soit à une accumulation d'homocystéine favorisant une atteinte cérébrovasculaire, soit à un état d'hypométhylation par diminution de synthèse de méthionine. Cet état d'hypométhylation inhiberait la méthylation d'accepteurs de méthyle tels que les neurotransmetteurs et les phospholipides membranaires.

## 8. Anémies hémolytiques

Ces anémies sont exceptionnellement d'origine nutritionnelle. Ce peut-être le cas de l'avitaminose E mais celle-ci ne s'observe que chez le nouveau-né ou le prématuré et conjointement à une anomalie du transport des tocophérols. La clinique est marquée par une neuropathie périphérique, réversible après apport de vitamine E.

### Points essentiels à retenir

- La carence martiale domine les anémies carentielles. 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 constituant 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.
- Les anémies mégaloblastiques par carence en vitamine B12 ou en folates représentent pratiquement le restant des causes des anémies nutritionnelles.
- 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.

### Références

1. Hématologie et oncologie. *In* : Principes de médecine interne. Harrison T.R. Médecine-Sciences, Flammarion, Paris, 1992 : 1491-1645.
2. Hercberg S. Fer, vitamines, oligo-éléments. I. Le fer. *In* : Enseignement de la nutrition, tome 1, 121-131.
3. CNERNA-CNRS, Martin A. coordonnateur. Apports nutritionnels conseillés pour la population française, 3<sup>e</sup> éd. Tec et Doc, Paris, 2001.
4. . 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.

Tableau 1. 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	↓	↑↑	↑

Figure 1. De la carence en fer à l'anémie : déroulement chronologique

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 ↓