

ANEMIES FERRIPRIVES - METABOLISME DU FER TRAITEMENT MARTIAL

G. FILLET

Stagiaire de Recherche au F.N.R.S.
Université de Liège. Clinique médicale et Pathologie interne, Prof. Van Cauwenberge. Secteur d'Hématologie, Prof. J. Hugues.

I. INTRODUCTION

Les anémies ferriprives devraient retenir l'attention de tout médecin par leur fréquence et leur correction souvent aisée grâce à un traitement spécifique. On est cependant surpris de constater combien ces anémies ferriprives restent méconnues, combien leur étiologie demeure non élucidée et de les voir trop souvent traitées à tort et sans succès par les traitements polyvalents, parfois à base d'extraits hépatiques et de vitamine B 12.

Pour en comprendre le mécanisme, il convient de rappeler brièvement nos connaissances actuelles du métabolisme du fer chez l'homme normal.

II. METABOLISME DU FER

A. Excrétion

Un des caractères fondamentaux du métabolisme du fer consiste dans la capacité limitée d'élimination de ce métal. Le seul moyen par lequel le corps peut éliminer une quantité importante de fer est l'hémorragie.

Mais la suffusion de sang dans les téguments, les muscles ou d'autres espaces clos, n'entraîne pas de perte de fer, car l'hémoglobine est catabolisée, et le fer conservé et réutilisé. De même, les hémorragies de la partie haute du tube digestif peuvent être suivies d'une digestion de l'hémoglobine et d'une résorption partielle du fer, réduisant d'autant la perte métallique.

L'excrétion urinaire est de 0.1 mgr/jour sous forme d'hématurie microscopique et de cellules desquamées. La perte de fer par le tube digestif est d'environ 0.5 mgr/jour, provenant de la desquamation des cellules intestinales (250 gr de cellules/j.) et des microhémorragies physiologiques (1 ml de sang/j.). L'excrétion par la sueur est variable, parfois non négligeable par rapport aux autres voies d'élimination.

La perte totale est de 1 mgr/j. chez l'homme et la femme ménopausée, de 2 mgr/j. chez la femme adulte, à cause de la menstruation, de 4 mgr/j. chez la femme enceinte, principalement par transfert de fer de la mère au fœtus.

B. Absorption

L'absorption du fer égale normalement son excrétion. Le fer contenu dans les aliments est absorbé jusqu'à concurrence de 5 à 10 %, surtout au niveau de la muqueuse duodénale. Lorsque les réserves sont basses, l'absorption augmente et peut atteindre 25 à 75 % du fer ingéré.

Pour être utilisé par le tube digestif, le fer doit être soluble et ionisable. Le fer ferreux est mieux résorbé que le fer ferrique (2 à 15 fois plus). Le fer de l'hémoglobine est résorbé sous forme de molécules d'hème. Les phosphates, l'acide phytique, les acides organiques de l'alimentation forment avec le fer des complexes insolubles, ce qui diminue l'absorption (excepté pour le fer apporté par l'hémoglobine): l'administration de fer dans un but thérapeutique est donc théoriquement plus efficace en de-

hors des périodes de digestion. De très fortes doses de vitamine C augmentent l'absorption du fer, sauf quand il provient de l'hémoglobine.

C. Cinétique du fer dans l'organisme

L'organisme n'absorbe et n'excrète donc habituellement presque pas de fer : il suffit à l'homme normal d'en assimiler 1 mgr pour maintenir l'équilibre sidérique.

Les échanges avec l'extérieur sont négligeables par rapport à ceux qui se font dans le corps : chaque jour 30 mgr de fer quittent le plasma pour la moelle hématopoïétique et une quantité presque équivalente réintègre le plasma, provenant du catabolisme de l'hémoglobine dans les cellules hystiocytaires. Ce fer provenant de la destruction des globules rouges

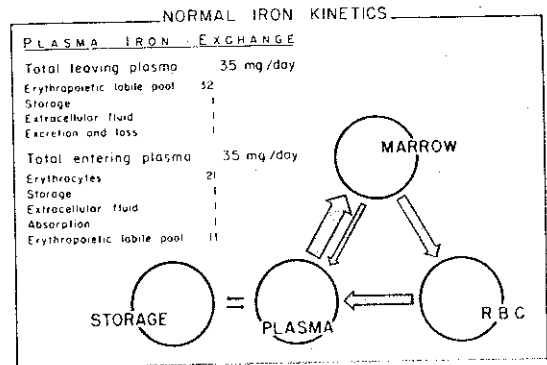


FIGURE 1

n'est donc pas excrété, mais réutilisé à nouveau pour la fabrication de nouvelles molécules d'hémoglobine.

La transferrine ou sidérophiline est la forme de transport du fer entre les différents compartiments, y compris celui de la réserve (ferritine)

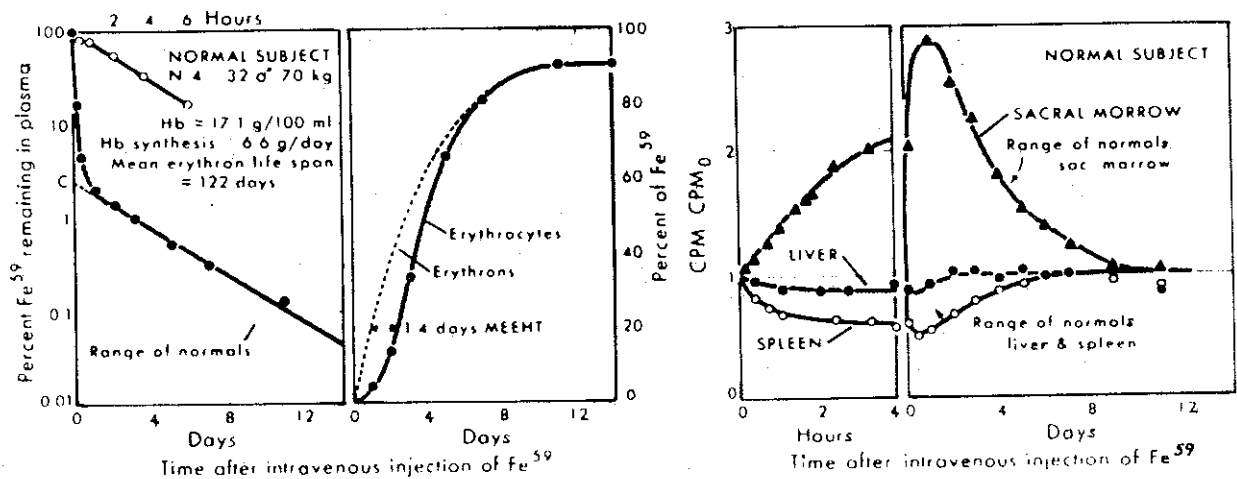
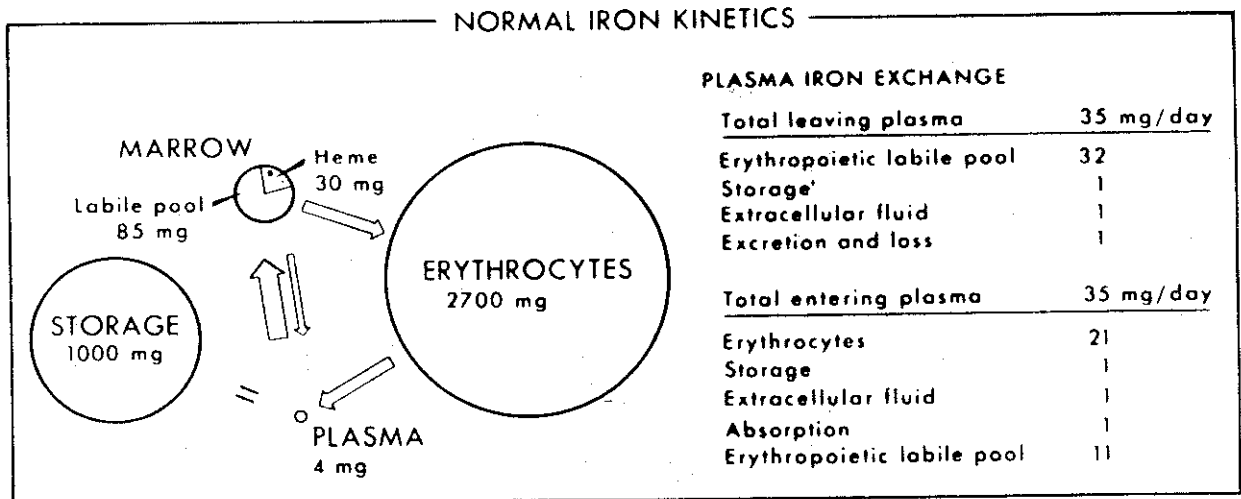


FIGURE 2

et hémosidérine du foie, de la rate, de la moelle osseuse). (Fig. 1)

Le test au fer, en étudiant la décroissance de la radioactivité plasmatique de la transferrine marquée au ^{59}Fe , permet de mesurer **quantitativement** chez n'importe quel malade, la quantité de fer qui, chaque jour, entre ou quitte chaque compartiment, de même que la quantité de fer se trouvant dans chacun de ces compartiments.

Il donne en outre la mesure du volume plasmatique et globulaire de la synthèse journalière d'hémoglobine, de la durée de vie des hématies, des pertes éventuelles de sang par le tube digestif, du temps nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine.

De plus, l'utilisation de détecteurs externes très sensibles permet de suivre, minute par minute, la captation du fer au niveau d'organes clefs tels que la moelle osseuse, la rate, le foie. (Fig. 2)

Le test au fer est actuellement la technique isotopique la plus complète explorant l'érythropoïèse : il permet l'étude approfondie de n'importe quel type d'anémie, mais aussi de l'hémochromatose, de la polycythémie, des troubles de la lignée rouge dans les leucoses.

III. ANEMIE FERRIPRIVE

Longtemps l'anémie hypochrome microcytaire et la carence martiale ont été considérées comme pratiquement synonymes. Cependant, au cours des dix dernières années, on a montré que cette anémie est en réalité l'expression d'un manque de fer **prononcé**. En effet, si l'équilibre martial est rompu (manque d'apport, pertes de fer) l'organisme fait d'abord appel aux stocks de ferritine et d'hémosidérine contenus dans le système hystiocytaire, et ces réserves diminuent. Ce n'est que lorsque les stocks de fer sont à peu près épuisés que le fer plasmatique descend en dessous de la normale.

A ce stade, l'érythropoïèse se ralentit : les érythroblastes s'appauvrissent en granules ferrugineux et les sidéroblastes physiologiques disparaissent peu à peu de la moelle. L'anémie va s'installer.

ETIOLOGIE

A. Carence d'apport

1. **Régime** : Chez l'adulte, il est rare de trouver une anémie ferriprive dont la **seule** cause soit un régime insuffisant en fer. Chez l'enfant, par contre, l'anémie hypochrome est fréquente, surtout chez le prématuré, pour les raisons suivantes :

a) les réserves sont faibles : le foie du nourrisson normal contient une réserve de fer pour 3 mois environ. Le foie du prématuré en contient moins.

b) les besoins sont grands : pendant la première année, le volume sanguin est triplé.

c) les apports sont faibles : le lait contient peu de fer et, dans beaucoup de cas, une alimentation exclusivement lactée, donnée pendant trop longtemps est le facteur étiologique principal.

2. Troubles de l'absorption

a) Etomac. Le rôle de l'acide chlorhydrique dans l'absorption du fer est mineur. Beaucoup d'individus achlorhydriques ne montrent pas d'anémie. La déficience en fer est rare chez le Biermer non traité, où pourtant l'achlorhydrie est caractéristique.

Cependant, les sujets souffrant de gastrite atrophique et d'achlorhydrie, dont le bilan martial est négatif, ne peuvent augmenter l'absorption du fer autant que les sujets dont la fonction gastrique est normale, de sorte que l'achlorhydrie peut jouer un rôle **secondaire** dans la genèse des carences martiales, en empêchant ou en ralentissant la réponse à l'accroissement des besoins. L'achlorhydrie n'est un handicap que lorsque les besoins en fer sont élevés.

L'anémie ferriprive est relativement fréquente après gastrectomie. Il semble que ce soit plus la diarrhée que l'achlorhydrie qui soit en cause.

L'achlorhydrie se retrouve chez 40 % des patients atteints d'anémie ferriprive, mais une sécrétion normale peut se rétablir après traitement martial efficace. Elle peut donc aussi bien

être le résultat que la cause de la carence martiale.

b) Intestins. Stéatorrhée, sprue, maladie caeliacque, résection intestinale étendue diminuent l'assimilation.

B. Pertes

1. **Menstruations** : Même lorsque leur volume est normal, les hémorragies cataméniales augmentent le besoin en fer de 0.2 à 1 mgr/j. Si la perte de sang est assez constante, d'un mois à l'autre, chez la même femme, des différences considérables existent d'une femme à l'autre : 25 % perdent plus de 60 ml de sang pendant leurs règles, et les pertes supérieures à 100 ml ne sont pas rares (ce qui équivaut à 40 mgr de fer).

En cas de ménorragies, les pertes peuvent être encore plus considérables.

2. **Grossesse** : Elle met à lourde contribution les réserves de fer maternelles. La perte principale provient du fer transféré au fœtus pour la fabrication de son hémoglobine et l'accumulation de la réserve hépatique.

Les grossesses multiples sont une des causes les plus courantes de sidéropénie, les besoins en fer devenant si grands que même un régime abondant en fer ne parvient pas à maintenir un bilan stable. C'est pourquoi, on recommande de plus en plus, à juste titre, un supplément de fer médicamenteux pendant la grossesse. (Fig. 3)

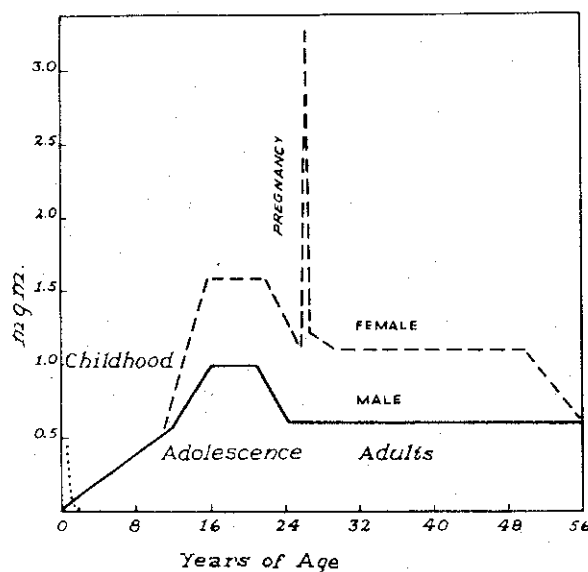


FIGURE 3

3. **Dons de sang** : Chaque demi litre de sang à 15 gr d'hémoglobine contient 250 mgr de fer. Répartie sur une année, cette perte exige, pour être comblée, un apport supplémentaire de 0.7 mgr de fer par jour.

4. **Pertes de sang pathologiques** : Dans les régions tempérées, les deux causes les plus connues de la carence martiale de l'adulte sont l'augmentation du flux menstruel et les hémorragies des voies digestives. Si les hémorragies nasales, buccales, génito-urinaires, hémorroïdaires à l'origine de l'anémie sont évidentes, les hémorragies du tube digestif peuvent être occultes.

Les causes les plus fréquentes sont l'ulcère, la hernie hiatale, l'ingestion de solicylés, le cancer de l'estomac et du colon, la parasitose intestinale, en particulier l'ankylostomiase.

C. **L'anémie des infections ou des inflammations chroniques**, dont la symptomatologie biologique est assez semblable à celle de l'anémie ferriprive, n'est due ni à une carence d'apport, ni à une augmentation des pertes, mais à une séquestration du fer dans les cellules du système histiocytaire, fer qui est ainsi détourné de son utilisation normale pour l'érythropoïèse.

Symptomatologie clinique

La plupart des renseignements que l'on possède sur les symptômes de la carence martiale proviennent de patients présentant une anémie nette. Il est beaucoup plus difficile de savoir si une sidéropénie sans anémie peut avoir une expression clinique.

Des épreuves en double-blind ont montré que des patients avec carence martiale vérifiée au laboratoire, mais sans anémie, se sentaient mieux lorsqu'ils étaient traités par fer que par placebo. La faiblesse, la fatigue, la lassitude dont souffrent certains sidéropéniques ne sont donc pas liées obligatoirement à la présence de l'anémie.

Rares sont les patients qui signalent d'emblée la cause de l'anémie : ménorragie, hernie hiatale, hémorroïdes.

Les troubles digestifs sont plus spécifiques, bien que n'apparaissant que chez une minori-

té de malades. Signalons la glossite avec atrophie papillaire (30 % des cas), atteignant rarement l'intensité observée dans le Biermer, le Syndrome de Plummer Vinson où l'anémie est associée à une atrophie de la muqueuse pharyngée et à une sténose œsophagienne sous cricoïdienne provoquant de la dysphagie, l'hypo- ou l'achlorhydrie avec gastrite pouvant aussi bien être la cause que le résultat de la carence en fer. Il n'y a pas de réponse à l'histamine dans 30 à 50 % des cas. Parfois, les ongles des doigts s'amincissent et deviennent cassants. Plus rarement, ils deviennent concaves au lieu de convexes, et prennent un aspect en cuiller. La splénomégalie n'apparaît que chez 10 % des patients. L'examen neurologique est en général négatif.

Symptomatologie biologique

La principale caractéristique est la pauvreté de l'hémoglobine dans les globules rouges, ce qui se marque au microscope par une exagération de leur pâleur centrale. Chaque globule rouge est plus petit, contient moins d'hémoglobine. L'hémoglobine est également moins concentrée dans chaque globule rouge. (Fig. 4)

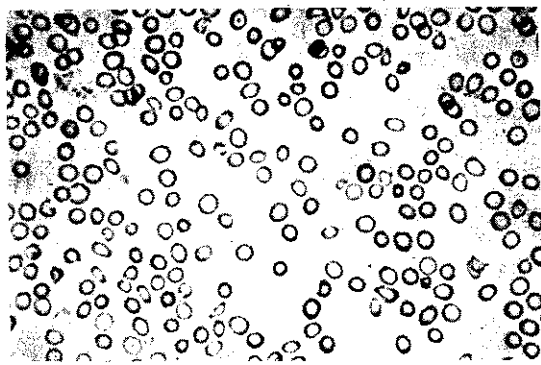


FIGURE 4

Le taux d'hémoglobine s'abaisse plus que le nombre de globules rouges. Ce dernier peut être normal ou légèrement inférieur à la normale, alors que l'hémoglobine chute à 8 gr %. Il en résulte donc une anémie hypochrome microcytaire dont les caractéristiques biologiques s'opposent aux autres anémies : normochromes ou hyperchromes. (Fig. 5) Le nombre de réticulocytes est normal ou légèrement

abaissé. Une hémorragie suffisante peut provoquer une réticulocytose temporaire. La durée de vie des hématies est normale ou légèrement diminuée. La bilirubinémie est normale.

ANÉMIES
CLASSIFICATION MORPHOLOGIQUE

Definition	Volume globulaire	Valeur globulaire
Rapports	Hématocrite Nbr Gl. R.	Hgb Nbr Gl. R.
Normal	87 ± 5 μm ³	29 ± 2 (x 10 ⁻³ μg)
A. Macrocytaires	94 - 100	32 - 50
A. Normocytaires	80 - 94	28 - 32
A. Microcytaires simples	72 - 82	21 - 27
A. Microcytaires hypochromes	50 - 82	12 - 27

FIGURE 5

Le fer sérique est abaissé avec diminution de la saturation de la sidérophiline, et augmentation de la capacité de fixation (celle-ci n'étant augmentée qu'en cas de déficit réel en fer).

Le nombre des globules blancs est bas. Celui des plaquettes est normal ou accru. Dans la moelle osseuse, hyperplasique, on observe une diminution du fer colorable et une diminution des sidéroblastes.

IV. THERAPEUTIQUE MARTIALE

On se rappellera que l'administration de fer dans les A. sidéropéniques représente une thérapeutique purement symptomatique, et qu'elle ne dispense pas le médecin de la recherche et de la correction de la cause du déficit en ce métal. Généralement on pourra incriminer des pertes occultes digestives, urinaires, des menstruations trop abondantes. Plus rarement, on découvrira des défauts d'absorption ou des erreurs de régime.

L'efficacité de la thérapeutique martiale peut parfois être limitée par l'existence de l'un ou l'autre facteur inhibiteur. Ainsi, les rétentions

azotées, les infections, les hypothyroïdismes, voire aussi les néoplasies, entravent la régénération érythropoïétique même en présence de doses thérapeutiques suffisantes en fer.

Préventivement, en dehors des anémies sidéropéniques, on peut éventuellement envisager la prescription de fer dans trois situations : la première enfance (6 à 9 mgr per os), la grossesse et la lactation (20 à 40 mgr per os).

Le fer peut être administré par **voie orale** ou par voie parentérale. On donnera quasi toujours la préférence au premier mode d'administration, étant donné notamment les dangers inhérents aux injections de ce métal. Bien conduit selon des modalités qu'il convient de décrire avec précision, le traitement per os est parfaitement efficace.

Au début du traitement de l'A. par déficit en fer, l'augmentation quotidienne du taux d'Hgb est d'environ 0.3 gr/100 ml. L'Hgb contenant 0.34 % de fer, cette néosynthèse nécessite donc chez un adulte dont le volume sanguin est de 5 l., une quantité journalière de fer absorbé de 50 mgr. A ce moment du traitement, le pourcentage de fer absorbé représente environ 20 % du fer ingéré. On peut en conclure que la dose administrée per os doit être de 250 mg/jour.

Chez l'homme, le fer est mieux absorbé sous forme bivalente (ferreuse) que trivalente (ferrique). Les firmes pharmaceutiques mettent à la disposition du thérapeute d'innombrables préparations de composés ferreux, isolés ou associés à d'autres facteurs que l'on prétend favorisants. Des études précises, faisant souvent appel aux radio-isotopes, ont montré que le succinate, le lactate, le ferrumate, le glutamate, le gluconate, les complexes carbohydratés, etc., ne présentent, tant au point de vue de la tolérance gastro-intestinale que du pourcentage réellement absorbé, aucun avantage réel sur le simple **sulfate ferreux**. De même, les préparations contenant, outre le fer, des métaux comme le cuivre, le cobalt, le molybdène, de l'acide folique, de la vitamine B 12 ou d'autres vitamines B, des extraits de foie, de moelle osseuse, voire de l'acide ascorbique, sont plus onéreuses mais pas plus efficaces. (Fig. 6)

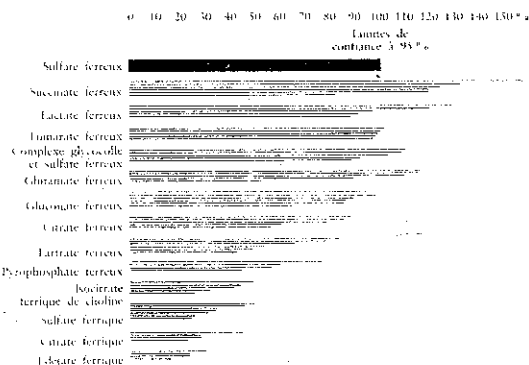


FIGURE 6

La dose quotidienne de sulfate ferreux ($\text{FeSO}_4 \cdot 7 \text{H}_2\text{O}$) sera en général de 4 comprimés de 0.32 gr, ce qui représente 240 mgr de fer/jour.

Pour éviter les troubles gastro-intestinaux si fréquents avec n'importe quelle préparation ferrugineuse, on recommande, au début, d'ingérer les comprimés avec ou immédiatement après les repas. En outre, on recourra à des doses progressives (1 comp. le premier jour, augmenter de 1 comprimé par jour jusqu'à la dose normale de 4 comprimés). Après quelque temps, si la tolérance digestive est acquise, on s'efforcera de prendre le comprimé avant le repas pour augmenter la résorption intestinale. Enfin, si malgré ces précautions les troubles épigastriques surviennent ou persistent, on changera de préparation ou on en réduira la dose.

Beaucoup conseillent de prolonger, après le retour à la normale du taux d'hémoglobine, le traitement pendant 2 à 3 mois. En effet, la thérapeutique vise non seulement à guérir l'anémie, mais aussi à restaurer les réserves (0.5 à 1 gr de fer) et le pourcentage de métal absorbé diminue au fur et à mesure que le déficit se corrige.

Les simples solutions aqueuses de sel ferreux ne conviennent pas, car il s'y produit une oxydation en forme ferrique. Pour les jeunes enfants on peut concevoir des potions qui ne présentent pas cet inconvénient. (Fig. 7)

On ne recourra à la **voie parentérale** que de manière exceptionnelle. Ainsi, on retiendra comme indications de ce mode d'administration

les intolérances affirmées au fer per os, l'existence de lésions gastro-intestinales graves (colite ulcéreuse, entérite, colostomie, iléostomie, les cancers gastriques), les vomissements répétés de la grossesse, les syndromes de mal-absorption souvent avec stéatorrhée, certaines gastrectomies.

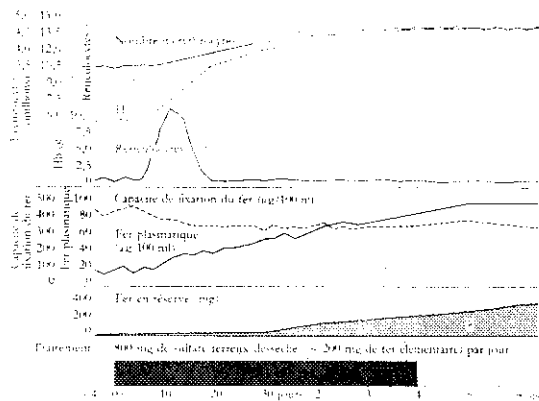


FIGURE 7

Les risques, non négligeables, du traitement parentéral sont notamment liés au fait que les possibilités d'élimination du métal sont très limitées. Les accidents sont fréquents et peuvent être graves.

Il convient donc, au début d'un traitement par voie parentérale, de calculer soigneusement la dose nécessaire pour corriger le déficit en Hgb et renouveler les 0.5 à 1 gr de réserve. De toute façon, on ne dépassera pas la dose de 1.5 gr à 2 gr de fer par traitement. Le calcul de la dose utile se fait à l'aide de la formule suivante (Hgb normale gr % - Hgb initiale gr %) \times 10 \times volume sanguin en litre \times 0.0034 + 0.5 gr = dose totale de fer en gr (le volume sanguin correspond à environ 70 ml par Kg de poids corporel).

La première injection ne comprendra que 50 mgr de fer, les injections suivantes, quotidiennes, 100 mgr jusque la dose totale calculée.

Le médecin dispose, entre autres, de 3 produits pour la thérapeutique martiale par voie parentérale : le fer-dextrane (N.D. Imferon) et le fer sorbitol (N.D. Jectofer) administrés par voie I.M. et le fer-dextrine (N.D. Astrafer) injecté par voie I.V. On remarquera que des lésions sarcomateuses sont apparues chez le rat après l'injection I.M. du premier de ces trois produits, mais que ce risque paraît très faible chez l'homme. On notera aussi que les réactions toxiques sont particulièrement fréquentes lorsqu'on a recours à la voie I.V. (10 % des cas).