

# Diagnostic, prévention et traitement de la carence en fer chez l'enfant

Diane Snyers<sup>1,2</sup> and Christophe F. Chantraine<sup>2</sup>, MD, PhD

<sup>1</sup>Etudiante en Master 4 de Médecine, Université de Liège.

<sup>2</sup>Service Universitaire d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Liégeois (SUHOPL)

CHC – Hôpital de l'Espérance, B 4420-Montegnée

Christophe.chantraine@chc.be

## RESUME:

La carence en fer reste un problème pédiatrique important même dans les pays industrialisés. Chez l'enfant, les apports alimentaires en fer servent à remplacer les pertes basales mais sont aussi indispensables pour compenser les besoins liés à la croissance. Le déficit en fer entraîne une anémie microcytaire mais peut aussi avoir des conséquences à plus long terme notamment sur le plan neuro-cognitif. La prévention et le dépistage sont donc essentiels et en cas de carence, un traitement adapté doit être rapidement instauré.

## ABSTRACT:

Iron deficiency remains an important problem in pediatric even in developed countries. In children, iron from dietary sources serves not only to replace the physiologic iron loss but also to compensate the needs required by body growth. Iron deficiency results in microcytic anemia but has long term consequences including neuro-cognitive effects. Prevention and screening are essential and in case of deficiency, an adapted treatment needs to be rapidly initiated.

## Introduction

Le fer est un élément indispensable à l'organisme humain. Il joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions biologiques dont celles des cellules cérébrales et des érythrocytes où il est notamment impliqué dans la production de l'hémoglobine.

La carence en fer est le déficit nutritionnel le plus fréquent. L'Organisation Mondiale de la Santé estime qu'elle touche environ un quart de la population mondiale avec deux groupes particulièrement à risque : les jeunes enfants et les femmes [1]. Dans les pays en voie de développement, la carence martiale représente près de 50% des causes d'anémie [2]. Dans les pays industrialisés, sa prévalence a été diminuée par des mesures de prévention mais elle reste encore un véritable problème de santé publique aux conséquences à court et à long terme [3]. En Europe comme aux Etats-Unis, le déficit en fer est retrouvé chez 7 à 9% des enfants de moins de 5 ans avec une anémie objectivée dans 2 à 4% des cas [4].

Après avoir revu les principaux aspects de la physiologie du fer, des manifestations cliniques et biologiques de la carence martiale, cet article discute les dernières recommandations en matière de diagnostic, traitement et prévention du déficit en fer chez les enfants des pays industrialisés.

## Physiologie du fer et facteurs de risque de la carence en fer

Un déficit en fer survient lorsqu'il y a un déséquilibre entre d'une part, les apports issus de l'alimentation et les quantités de fer déjà stockées dans l'organisme (au niveau des érythrocytes et des hépatocytes) et, d'autre part, les besoins liés au renouvellement des cellules érythrocytaires et à la compensation des pertes basales. Chez une personne adulte normale, la majorité des besoins en fer est comblée par le recyclage de l'hème des globules rouges sénescents. Seuls 5% des besoins quotidiens en fer doivent être fournis par l'alimentation et correspondent aux pertes basales, notamment au niveau du tube digestif. Chez l'enfant, cette homéostasie est modifiée par des besoins supplémentaires liés à la croissance. Environ 30% des besoins quotidiens de l'enfant doivent donc être

compensés par les apports alimentaires. Ces besoins sont variables et dépendent de l'âge, avec deux périodes critiques : la petite enfance et l'adolescence [5].

Le fer est absorbé par les entérocytes au niveau du duodénum. Le fer hémérique que l'on retrouve dans des aliments comme la viande et le poisson a une meilleure absorption que le fer non hémérique présent notamment dans les céréales et les légumes. L'absorption de cette forme de fer est aussi modulée par le reste de l'alimentation : elle est augmentée par la vitamine C et est diminuée par les phytates (soja), phosphates et tannates (thés) [3]. Pour être absorbé le fer ferrique est réduit en forme ferreuse au pôle apical des entérocytes puis transporté à travers les entérocytes avant d'être soit stocké dans la ferritine, soit envoyé vers la circulation via la ferroportine. Le fer est alors réoxydé en forme ferrique et pris en charge par la transferrine (Figure 1). Ce complexe entre dans les cellules érythroblastiques par l'intermédiaire du récepteur à la transferrine (TfR1). La majorité du fer internalisé servira à la synthèse de l'hème par la ferrochélatase [6].

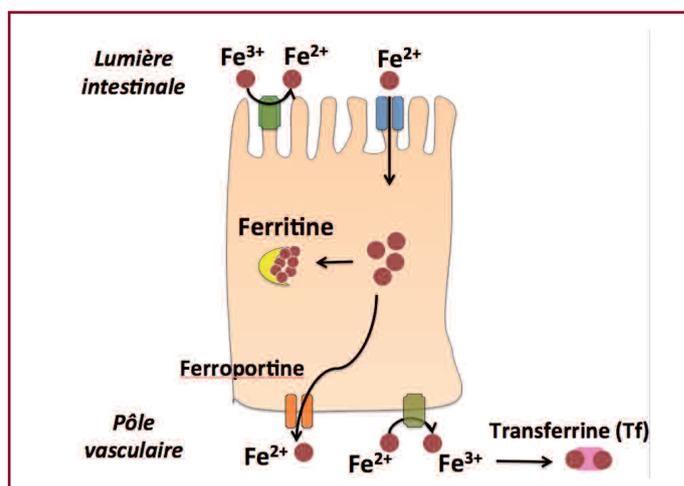


Figure 1: Absorption intestinale du fer par les entérocytes duodénaux

L'homéostasie du fer dépend de l'hepcidine, une hormone produite par le foie. En inhibant la ferroportine des entérocytes duodénaux et des macrophages, l'hepcidine réduit les flux de fer vers le compartiment plasmatique à partir du tube digestif et du système réticulo-endothélial. La production d'hepcidine est régulée par un mécanisme de feed-back avec le fer. Elle est diminuée dans les situations qui nécessitent des quantités accrues de fer : carence en fer, érythropoïèse inefficace (thalassémies, ...), mère en fin de grossesse. Elle est augmentée dans les surcharges secondaires en fer, dans les maladies infectieuses ou inflammatoires et dans l'insuffisance rénale chronique.

L'hepcidine est aussi diminuée par mutation génétique dans l'hémochromatose héréditaire.

Sur base de ces notions de physiologie, plusieurs groupes d'enfants à risque de carence en fer ont été identifiés et sont listés à la **table 1**.

**Table 1 :**  
**Facteurs favorisant le risque de développer une carence en fer**

- Prématurité, retard de croissance intra-utérin
- Spoliation sanguine en période néonatale (jumeau transfuseur, transfusion foeto-maternelle, hématome rétroplacentaire, placenta praevia hémorragique, ...)
- Allaitement maternel exclusif prolongé au delà de 4 mois
- Absence de diversification après l'âge de 6 mois.
- Erreur diététique : introduction précoce du lait de vache, régime végétarien
- Maladies digestives pouvant interférer avec l'absorption du fer (maladie coeliaque, gastrite)
- Pertes de sang anormales (saignements digestifs, ménorragies, ...)

**Manifestations cliniques et diagnostic biologique de la carence en fer**

La plupart du temps, la carence en fer s'installe de façon progressive et peut avoir des conséquences cliniques à court et à long terme. Typiquement, lorsqu'elle est suffisamment importante, elle résulte en une anémie microcytaire hypochrome associée à des symptômes comme la pâleur, l'asthénie, une irritabilité et des malaises chez les adolescentes. Elle est aussi responsable de perturbations des fonctions immunitaires (diminution de la bactéricide, diminution de la production en IL-2, IL-6) pouvant entraîner une susceptibilité accrue aux infections [7]. D'autres manifestations plus rares sont rencontrées dans les formes sévères : glossite, troubles des phanères, signes cutanés et troubles du comportement alimentaires comme l'anorexie ou le pica [2, 8].

A plus long terme, la carence en fer peut avoir des répercussions négatives sur le développement neuro-cognitif de l'enfant [9]. Elle est associée à des troubles de l'attention, de l'hyperactivité, des perturbations du cycle veille-sommeil, des troubles auditifs et visuels [2, 4, 10]. Elle pourrait aussi accroître le risque de convulsions fébriles [10, 11]. Les nourrissons sont particulièrement à risque de séquelles neurologiques qui, selon certaines études, peuvent être irréversibles malgré une supplémentation en fer [12, 13].

Ce risque de séquelles, indépendamment de la présence d'une anémie, justifie un dépistage actif et un traitement précoce de la carence en fer. Depuis 2010, l'Académie Américaine de Pédiatrie (AAP) recommande la recherche systématique d'une anémie liée à un déficit en fer chez tous les enfants de 1 an et la recherche d'une carence en fer même sans anémie chez tous les enfants à risque quelque soit leur âge [3].

Le status en fer d'un enfant peut être déterminé par plusieurs paramètres dont la sensibilité et la spécificité sont variables :

- Le **taux d'hémoglobine et le volume globulaire moyen** sont des paramètres essentiels pour détecter et quantifier l'importance d'une anémie microcytaire. Ces paramètres varient selon l'âge et le sexe [6]. Chez l'enfant entre 12 et 36 mois, l'anémie est définie par un taux d'hémoglobine < 11g/dl [3]. La sensibilité et la spécificité de ces dosages sont imparfaites. D'une part, elles ne permettent pas de détecter les carences en fer qui n'ont pas encore de répercussions sur l'hématopoïèse mais qui risquent potentiellement d'engendrer des séquelles neurologiques. D'autre part, elles n'excluent pas les autres causes d'anémie microcytaire telles que les maladies infectieuses ou inflammatoires chroniques, les hémoglobinopathies et particulièrement les thalassémies, l'intoxication au plomb et les anomalies congénitales de l'utilisation du fer (dont les anémies sidéroblastiques) [6, 14].
- Le **taux de ferritine sérique** est un paramètre très sensible et largement disponible en clinique. Il donne une quantification des réserves en fer soluble et représente le deuxième compartiment en fer après l'hémoglobine. La ferritine est le premier marqueur à diminuer dans la carence en fer et on considère qu'un sujet est carencé lorsque son taux de ferritine est < 10ug/L chez un enfant et 12ug/L chez un adulte [3]. Le taux de ferritine peut toutefois être augmentée (ou faussement normalisé) par une inflammation, une infection, une maladie hépatique ou une pathologie cancéreuse. Il est donc recommandé de combiner le dosage de la ferritine sérique avec une mesure du taux de C-réactive protéine (CRP) [3]. Chez le nourrisson de moins de 6 mois, l'appréciation des réserves en fer par le dosage de la ferritine est imparfait car la ferritine est stockée en intraérythrocytaire et est relarguée progressivement dans la circulation durant les premières semaines de vie [4].
- Le **dosage du fer sérique** est un mauvais paramètre car sa valeur varie dans le nyctémère. Il diminue en cas de carence en fer mais aussi d'inflammation [6].
- Le **coefficient de saturation de la transferrine** est soumis au même limitation que le dosage du fer sérique: il est diminué sous le seuil de 13-14% dans la carence en fer mais aussi en cas d'inflammation [6].
- La **capacité totale de fixation de la transferrine** (mesurée directement ou calculée à partir du dosage de la transferrine) permet de distinguer les anémies ferriprives où la capacité est augmentée, des anémies inflammatoires dans lesquelles elle est normale [6].
- La **concentration en hémoglobine réticulocytaire (cHr)** et le dosage du **TfR1** soluble sont également des paramètres intéressants car ils ne sont pas modifiés par l'inflammation. La cHr reflète la quantité de fer disponible pour les cellules qui viennent d'être relâchées par la moelle osseuse. En cas de carence en fer, la cHr est diminuée par contre l'expression du TfR1, à la surface des érythrocytes et secondairement dans le sérum, est augmentée en vue de capter plus efficacement le fer disponible [3]. Une même tendance est observée dans les dysérythropoïèse associée à la thalassémie [6, 15]. La disponibilité et l'utilisation de ces paramètres restent toutefois encore limitées en pédiatrie [3, 6].
- La **protoporphyrine érythrocytaire (PPE)** est un métabolite intermédiaire formé de la production de l'hème. En cas de carence en fer cette protéine s'accumule sous sa forme libre. Un atome de zinc remplace l'atome de fer pour former la protoporphyrine-zinc (ZPP). Le taux de la ZPP érythrocytaire n'est pas modifié par l'inflammation. Il est augmenté dans la carence en fer mais aussi dans certaines porphyries érythropoïétiques ou dans les intoxications aux métaux lourds (saturnisme) [6, 16].
- Le dosage de l'**hepcidine** sérique pourrait aussi être un indicateur des réserves de fer notamment chez les jeunes nourrissons. Ce dosage n'est pas encore utilisé en clinique et ses résultats sont encore préliminaires en pédiatrie [17].

La **table 2** résume les modifications de ces paramètres dans les principales anémies microcytaires. A l'heure actuelle, un screening du status en fer d'un enfant peut être aisément réalisé en combinant les dosages de l'hémoglobine avec formule sanguine, de la ferritine et de la CRP [3, 10]. Pour les enfants avec une anémie sévère ou une histoire médicale compliquée, l'évaluation devrait inclure les dosages du fer sérique, du coefficient de saturation de la transferrine et de la capacité totale de fixation de la transferrine. Le recours aux autres paramètres est encore limité par leur disponibilité en routine.

**Table 2 :**  
**Modifications des paramètres sanguins selon l'étiologie de l'anémie microcytaire**

Paramètres	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Thalassémie mineure
Ferritine	↘	↗	Normal
Fer sérique	↘	↘	Normal
Coefficient de saturation de la transferrine	↘	↘	Normal
Capacité totale de fixation de la transferrine	↗	Normal ou légèrement ↘	Normal
Protoporphyrine-zinc	↗	Normal	Normal
Concentration en hémoglobine réticulocytaire (cHr)	↘	Normal	↘
Concentration du récepteur soluble à la transferrine (TfR1)	↗	Normal	↗

## Traitement et prévention

### 1. PREVENTION

Sur base des apports alimentaires possibles et des besoins en fer spécifiques à chaque âge, plusieurs recommandations ont été proposées pour prévenir l'apparition d'une carence en fer chez l'enfant :

- Le **prématuré** est particulièrement à risque puisqu'environ 80% des réserves en fer sont normalement accumulées durant le dernier trimestre de la grossesse. L'enfant prématuré devrait recevoir un supplément de 2mg/kg/jour de fer élémentaire entre 1 et 12 mois. Ce supplément peut être administré sous forme de médicament ou sous forme de formule de lait adaptée aux prématurés (contenant environ 14,6mg de fer élémentaire par litre de lait) [3]. Une exception sera toutefois faite pour les enfants ayant reçu des grandes quantités de fer notamment par des transfusions de globules rouges.
- Chez le **nouveau-né** à terme, l'hémolyse physiologique des premiers mois de vie permet la mobilisation des réserves intra-érythrocytaires de fer. Même si le lait maternel est pauvre en fer (0,35mg/L), il est suffisant pour couvrir les besoins jusqu'à l'âge de 6 mois. A partir de 6 mois, l'allaitement exclusif ne suffit plus à assumer les besoins en fer et l'introduction d'aliments (diversification) dont le fer est facilement absorbé (viande, poisson) devient nécessaire. Si cette diversification doit être retardée ou qu'elle ne se fait pas de façon optimale, un supplément en fer à la dose de 1mg/kg/jour doit être proposée [3, 6]. En cas d'allaitement artificiel, les formules pour nourrissons

apportent suffisamment de fer (12mg/L). L'apport en fer est élément parmi d'autres qui justifie le report de l'introduction du lait de vache après l'âge de 1 an.

- Chez l'**enfant plus grand**, les besoins en fer doivent idéalement être comblés par une alimentation diversifiée. L'identification de sujets à risque peut toutefois justifier l'administration de suppléments en fer à la dose de 2mg/kg/jour.

### 2. TRAITEMENT

Le traitement de la carence en fer commence par la prise en charge de sa cause: corriger les erreurs diététiques, détecter et traiter les éventuelles hémorragies, pathologies digestives ou malabsorption. Parallèlement, une supplémentation en fer, habituellement par voie orale, doit permettre de combler le déficit endéans 3-6 mois de traitement. Les préparations à base de fer ferreux (sulfate de fer, fumarate de fer, gluconate de fer) sont préférées car elles ont une meilleure absorption. En Belgique, ces préparations sont peu disponibles en solution ou sous une forme galénique adaptée à l'enfant. Une formule magistrale peut cependant être utilisée pour la prescription d'une solution de sulfate de fer (**Table 2**). La dose recommandée est de 3-6mg de fer élémentaire/kg/jour en une fois par jour avant un an et en deux à trois prises chez l'enfant plus âgé. Pour une meilleure absorption, le fer sera pris à jeun et avec de la vitamine C (jus d'orange, par exemple) [18]. Les effets indésirables les plus fréquents sont des troubles fonctionnels digestifs (épigastralgies, constipation, diarrhée) et une coloration noire des selles. Les préparations liquides peuvent entraîner une coloration grisâtre des dents qui est temporaire et peut être évitée par un brossage ou un rinçage de la bouche après la prise du médicament. Un traitement bien mené se traduit par une poussée réticulocytaire qui apparaît dès le 4<sup>ème</sup> jour et est maximale après 7-10 jours. Après un mois de traitement une augmentation du taux d'hémoglobine de 1g/dl est attendue [3, 18]. Le critère de guérison de la carence en fer est la normalisation du taux de ferritine sérique attendue endéans 2-3 mois après la normalisation du taux d'hémoglobine [4]. Afin d'exclure un saignement occulte ou une cause non élucidée, un bilan du fer est recommandé 3 mois après la fin de la supplémentation [6].

L'administration de fer par voie intraveineuse est réservée aux patients avec une anémie carencielle sévère et persistante pour lesquels une malabsorption, une intolérance au traitement oral ou une mauvaise compliance ont été démontrées. Le principal inconvénient de ce traitement est le risque de réaction anaphylactique observé dans 2-3% [18].

**Table 3 :**

**Préparation magistrale d'une solution de sulfate de fer (contenant 15mg de Fer élémentaire/ 0,8ml de solution)**

R/ Sulfate de fer. 7H2O : 2.82g  
Acide Citrique 1H2O: 246.2mg  
Sirop simple : 23.41g  
Arôme à la Framboise: 1.2ml  
Eau pour injection ad 30ml

### Conclusion

Le déficit en fer reste un problème important en pédiatrie même dans les pays industrialisés. Ses conséquences dépassent le domaine de l'hématologie avec notamment un risque de séquelles neurologiques à long terme. L'identification des groupes d'enfants à risque et la mise en place de mesures préventives simples sont donc indispensables. Plusieurs paramètres biologiques existent pour quantifier le status en fer d'un enfant. Ces paramètres doivent être interprétés en

fonction du contexte clinique pour permettre un diagnostic différentiel entre l'anémie ferriprive, l'anémie inflammatoire et d'autres maladies hématologiques pouvant résulter en une anémie microcytaire. De nouveaux paramètres comme la cHr et le Tfr1 soluble semblent prometteurs pour dépister et diagnostiquer la carence martiale de façon précoce et spécifique mais leur utilisation doit encore être étendue en routine clinique.

## REFERENCES

1. Stoltzfus RJ. Iron deficiency: global prevalence and consequences. *Food Nutr Bull* 2003;24:S99-103.
2. Miller JL. Iron Deficiency Anemia: A Common and Curable Disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med* 2013;3:a011866
3. Baker RD, Greer FR, The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics* 2010;126:1040-50.
4. Toutain F, Le Gall E, Gandemer V. La carence en fer chez l'enfant et l'adolescent: un problème toujours d'actualité. *Arch Pediatr* 2012;19:1128-32.
5. Collard KJ. Iron Homeostasis in the Neonate. *Pediatrics* 2009;123:1208-16.
6. de Montalembert M, Bresson JL, Brouzes C, et al. Exploration d'une anémie microcytaire chez l'enfant. *Arch Pediatr* 2012;19:295-304.
7. Ekiz C, Agaoglu L, Karakas Z, et al. The effect of iron deficiency anemia on the function of the immune system. *Hematol J* 2005;5:579-83.
8. Thimmesch M, Gilliaux O, Van der Linden D, et al. Une infection à *Strongyloides stercoralis* se manifestant par un PICA. *Louvain Méd* 2012;131:29-32.
9. Carter RC, Jacobson JL, Burden MJ, et al. Iron Deficiency Anemia and Cognitive Function in Infancy. *Pediatrics* 2012;126:e427-e34.
10. Mahoney DH. Iron deficiency in infants and young children: Screening, prevention, clinical manifestations, and diagnosis. 2013;www.uptodate.com, consulté le 26/10/13.
11. Hartfield DS, Tan J, Yager JY, et al. The Association Between Iron Deficiency and Febrile Seizures in Childhood. *Clin Pediatr* 2008;48:420-6.
12. Congdon EL, Westerlund A, Algarin CR, et al. Iron Deficiency in Infancy is Associated with Altered Neural Correlates of Recognition Memory at 10 Years. *J Pediatr* 2012;160:1027-33.
13. Algarín C, Nelson CA, Peirano P, et al. Iron-deficiency anemia in infancy and poorer cognitive inhibitory control at age 10 years. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:453-8.
14. Jain S, Kamat D. Evaluation of Microcytic Anemia. *Clin Pediatr* 2008;48:7-13.
15. Ullrich C, Wu A, Armsby C, et al. Screening healthy infants for iron deficiency using reticulocyte hemoglobin content. *JAMA* 2005;294:924-30.
16. Magge H. Zinc Protoporphyrin and Iron Deficiency Screening. *JAMA Pediatr* 2013;167:361.
17. Berglund S, Lönnerdal B, Westrup B, Domellöf M. Effects of iron supplementation on serum hepcidin and serum erythropoietin in low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2011;94:1553-61.
18. Mahoney DH. Iron deficiency in infants and young children: Treatment. 2013;www.uptodate.com, consulté le 26/10/13.