



Reçu le :
25 février 2011
Accepté le :
21 décembre 2011
Disponible en ligne
5 février 2012

Exploration d'une anémie microcytaire chez l'enfant

Diagnosis of hypochromic microcytic anemia in children

M. de Montalembert^{a,*}, J.-L. Bresson^b, C. Brouzes^c, F.-M. Ruemmele^d, H. Puy^{e,f}, C. Beaumont^e

^a Service de pédiatrie générale, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^b Centre d'investigation clinique, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^c Laboratoire d'hématologie, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^d Service de gastro-entérologie pédiatrique, hôpital Necker-Enfants-Malades, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, France

^e Inserm, unité 773, centre de recherche biomédicale Bichat-Beaujon, université Paris Diderot, site Bichat, Paris, France

^f Centre français des porphyries, hôpital Louis-Mourier, AP-HP, Colombes, France

Disponible en ligne sur

SciVerse ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Summary

Iron deficiency is the most frequent cause of hypochromic microcytic anemia in children, but other causes, some of them requiring specific management, may be involved. Checking the iron-status is absolutely mandatory. When iron-status parameters are low, inadequate intake, malabsorption, blood loss, and abnormal iron utilization must be tested. In absence of iron deficiency, α - and β -globin and heme biosynthetic gene status must be checked. Assessing the iron stock level is difficult, because there is an overlap between the values observed in iron-replete and iron-deprived patients, so that at least 2 iron-status parameters must be below normal for diagnosing iron deficiency. Furthermore, inflammation may also mimic some characteristics of iron deficiency. Diagnosing iron deficiency leads to prescribing iron supplementation with follow-up at the end and 3 months after cessation of treatment. When iron stores are not replete at the end of treatment, compliance and dosage must be reevaluated and occult bleeding sought. The latter is also required when the iron store decreases 3 months after cessation of iron replacement.

© 2012 Published by Elsevier Masson SAS.

Résumé

La carence en fer est la cause la plus fréquente d'anémie microcytaire hypochrome chez l'enfant, mais il existe d'autres causes justifiant une prise en charge spécifique. Dans tous les cas, un bilan martial initial est indispensable. S'il est anormal, on doit chercher une cause à la carence (défaut d'apport, malabsorption, perte digestive ou urinaire) ou un trouble de l'utilisation du fer ; si ce bilan est normal on doit rechercher une anomalie de la synthèse de l'hémoglobine pouvant affecter soit les chaînes de globine (thalassémie, le plus souvent β plus rarement α), soit l'hème (porphyries érythropoïétiques). Toutefois, le diagnostic de carence en fer est difficile, car il existe une zone de recouvrement entre les valeurs observées chez les sujets carencés et chez ceux ayant des réserves encore suffisantes. Il faut donc qu'au moins 2 marqueurs soient anormaux pour conclure à une carence. En outre, l'existence d'un syndrome inflammatoire peut compliquer l'interprétation du bilan martial. Quand la carence est démontrée, un traitement martial est instauré avec un contrôle de la numération et du bilan martial à la fin et 3 mois après l'arrêt du traitement. Si le bilan n'est pas normalisé, il faut vérifier la dose et la compliance et rechercher une autre cause : saignement occulte, malabsorption, trouble de l'utilisation du fer. Si les réserves martiales diminuent 3 mois après l'arrêt du fer, on doit rechercher un saignement occulte.

© 2012 Publié par Elsevier Masson SAS.

1. Introduction

Constater une anémie chez un enfant amène beaucoup de pédiatres à prescrire un traitement probabiliste par du fer.

* Auteur correspondant.
e-mail : mariane.demontal@nck.aphp.fr

L'extrême fréquence de la carence en fer chez l'enfant [1] est un argument qui plaide pour cette attitude pragmatique mais risque de faire méconnaître des causes qui doivent être diagnostiquées car nécessitant des prises en charge spécifiques parfois urgentes. Un traitement « à l'aveugle » par fer et acide folique chez un nouveau-né ayant un taux d'hémoglobine bas est très discutable puisque les carences en fer sont très rares chez les nouveau-nés à terme eutrophiques et qu'évoquer une hémolyse devrait amener en priorité à en chercher la cause. Il convient d'abord de fixer les limites en deçà desquelles il est possible de parler d'anémie microcytaire. Nous envisagerons ensuite le diagnostic étiologique après une brève revue du métabolisme du fer puisque les anémies microcytaires résultent d'une perturbation de la synthèse d'hémoglobine liée soit à un déficit quantitatif en fer, soit à une anomalie de son utilisation.

2. Diagnostic d'une anémie microcytaire hypochrome

C'est d'abord celui de l'anémie qui repose sur des valeurs de référence qui évoluent de la naissance à l'âge adulte (tableau I) [2]. On doit parler d'anémie néonatale pour une concentration d'hémoglobine (Hb) inférieure à 13,5 g/dL, alors qu'une valeur de 10 g/dL à l'âge de 3 mois est à la limite inférieure de la normale (moyenne moins 2 écarts-types). De même, un volume globulaire moyen (VGM) à 95 fL à la naissance définit une microcytose, alors qu'un VGM à 72 fL à l'âge de 1 an reste dans les variations normales. L'hypochromie se définit pour une concentration corpusculaire moyenne en Hb (CCMH) inférieure à 30 g/dL.

Les écueils les plus fréquents en pratique courante sont la méconnaissance de l'anémie à la période néonatale, dans la mesure où une valeur de l'Hb de l'ordre de 12-13 g/dL peut ne pas inquiéter et la non réalisation du bilan martial par souci d'économie, alors qu'il y a un risque de passer à côté de pathologies qui auront alors un coût notable (non identification d'un couple dont les 2 conjoints seraient thalassémiques hétérozygotes donnant ensuite naissance à un enfant thalassémique majeur par exemple).

3. Rappels sur le métabolisme du fer

Nous n'indiquerons ici que les points principaux permettant de mieux conduire l'enquête étiologique d'une anémie microcytaire hypochrome et renvoyons les lecteurs à des revues exhaustives sur ce sujet [3-5]. Le métabolisme du fer se fait selon un circuit extraordinairement fermé, puisque les 20-25 mg de fer nécessaires quotidiennement à l'érythropoïèse proviennent essentiellement de la dégradation des globules rouges sénescents et du recyclage du fer héminique par les macrophages. Les quelques mg de fer qui entrent chaque jour par voie digestive permettent de compenser les pertes dues aux micro-saignements ou à la desquamation des cellules épithéliales (fig. 1).

3.1. Contenu en fer de l'organisme et besoins en fer

L'organisme d'un nouveau-né contient 260 à 280 mg de fer, accumulés surtout au cours du dernier trimestre de la grossesse. L'hémolyse physiologique des premiers mois de vie (où le taux d'Hb chute d'environ 5 g en 2 mois) libère du fer. L'allaitement maternel, quoiqu'assez pauvre en fer (0,35 mg/L) suffit pour couvrir les besoins. En cas d'allaitement artificiel, les préparations pour nourrissons apportent aussi suffisamment de fer (0,5 à 0,9 mg/100 mL). Il n'est donc pas nécessaire de supplémenter en fer un nourrisson né à terme eutrophique [6]. En revanche, il faut prévenir la carence martiale chez les nouveau-nés qui n'ont pas constitué un stock suffisant parce qu'ils étaient prématurés ou hypotrophiques et chez ceux ayant souffert d'une spoliation sanguine en période néonatale (jumeau transfuseur, transfusion fœto-maternelle, hématome rétroplacentaire, placenta praevia hémorragique.) [6]. À partir de l'âge de 6 mois, l'allaitement maternel exclusif ne suffit plus à fournir le fer nécessaire à la synthèse d'Hb, la croissance, la constitution des stocks et la compensation des pertes. Les besoins en fer en fonction de l'âge sont indiqués dans le tableau II [7]. L'introduction d'aliments (diversification) dont le fer est facilement absorbé (viande, poisson, volaille) devient nécessaire. L'apport de lait de vache avant l'âge de 1 an est déconseillé et le recours aux préparations de suite est recommandé [8]. Les besoins en fer augmentent à l'adolescence du fait du pic de croissance et,

Tableau I
Valeurs de référence érythrocytaires de la naissance à l'âge adulte [2].

	Âge en mois								Âge en ans							
	0	1	2	3-6	6 m-2 ans	2-6	6-12	12-18 F	12-18 G	M	-2DS	M	-2DS	M	-2DS	
Hb (g/dL)	16,5	14	11,5	11,5	12	13	14	14	12	12	13	14	14	14,5	13	
VGM (fL)	108	104	96	91	78	86	90	90	78	81	77	90	78	88	78	
CCMH (g/dL)	33	33	33	33	33	34	34	34	34	34	31	34	31	34	31	
TCMH (pg)	34	34	30	30	27	29	30	30	30	27	25	30	25	30	25	

G : garçons ; F : filles ; DS : déviation standard ; Hb : hémoglobine ; VGM : volume globulaire moyen ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ; M : Moyenne ; -2DS : limite inférieure.

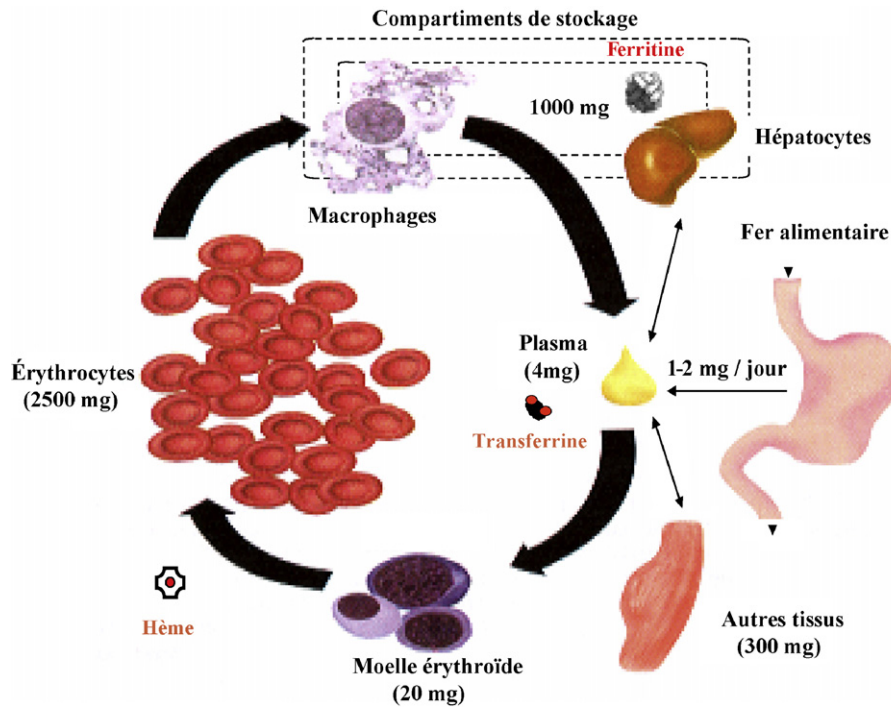


Figure 1. Le métabolisme du fer chez l'homme se fait en quasi-autarcie. Le fer de l'organisme est à 60–70 % associé à l'hémoglobine. Environ 20 % est stocké dans les cellules macrophagiques spléniques et les hépatocytes. Les 10 % restant se distribuent entre la myoglobine et les enzymes requérant du fer pour être actives. Chaque jour, seulement 1 à 2 mg de fer entrent dans l'organisme et 1 à 2 mg sont évacués. L'essentiel du fer nécessaire à la production par la moelle des globules rouges (25–30 mg/j) résulte d'un recyclage du fer relargué par les globules rouges sénescents.

Tableau II
Besoins en fer en fonction de l'âge [7].

	7–12 mois	1–3 ans	4–8 ans	9–13 ans	14–18 ans F	14–18 ans G
Besoins estimés (mg/)	6,9	3	4,1	5,9	7,9	7,7
Apports recommandés (mg/j)	11	7	10	8	15	11

F : filles ; G : garçons.

chez les filles, des pertes menstruelles qui sont en moyenne de 20 à 30 mL par cycle et éliminent environ 10 à 20 mg de fer. Le contenu en fer d'un adolescent ou d'un adulte est d'environ 4 g. Deux grammes et demi sont dans les globules rouges (GR), complexés à l'hème de l'hémoglobine, un gramme sous forme de réserve, essentiellement dans le foie, le reste est dans la myoglobine, les enzymes héminiques (catalases, peroxydases, cyclo-oxygénases, NO synthase, tryptophane dioxygénase, cytochromes, guanylate-cyclase, . . .), les protéines à centre fer-soufre, ou circule dans le plasma lié à la transferrine (Fig. 1).

3.2. L'absorption digestive

Le fer existe dans les aliments sous forme héminique (dans la viande rouge surtout), qui est absorbé à 15–35 % et sous forme non-héminique (les légumes) où il est absorbé à 5 % environ. L'absorption du fer non-héminique est augmentée par la vita-

mine C, mais diminuée par les phytates, les polyphénols et le calcium. Au niveau de l'entérocyte, le fer héminique est capté par un mécanisme encore peu connu. Il est ensuite libéré de l'hème sous l'action de l'hème-oxygénase 1. Le fer non-héminique doit d'abord être réduit et donc passer de l'état ferrique $Fe(III+)$ à l'état ferreux $Fe(II+)$, seul capable de franchir les membranes cellulaires. Cette réduction se fait sous le contrôle de la cytochrome-b-réductase duodénale présente au pôle apical de l'entérocyte. Le $Fe(II+)$ est transporté à travers la membrane de l'entérocyte grâce au transporteur des cations divalents *divalent metal transporter 1* (DMT 1). Il peut ensuite être stocké dans la ferritine (qui est une protéine de haut poids moléculaire qui peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer), ou traverser le pôle basal de l'entérocyte vers le sang. La sortie du fer vers le sang se fait grâce à la ferroportine, le fer étant alors réoxydé par l'héphaestine en fer ferrique ($III+$) puis pris en charge par la transferrine circulante (fig. 2). Le complexe $Fe(III+)$ -transferrine pénètre dans les cellules

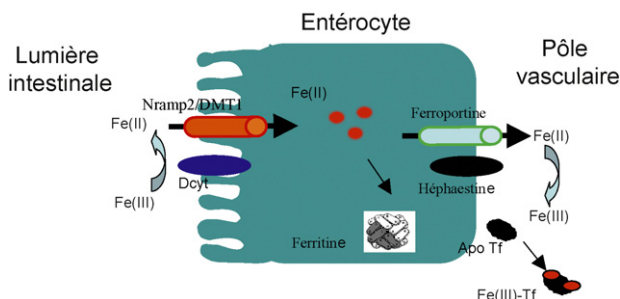


Figure 2. Absorption intestinale du fer. Le fer est absorbé par les entérocytes duodénaux. Au pôle apical, le fer non-héminique est réduit en fer ferreux Fe(II +) par Dcytb (cytochrome-B-duodénal) et transporté à travers les membranes par Nrp2/DMT1 (*divalent metal transporter 1*). Dans l'entérocyte, le fer est soit stocké dans la ferritine, soit transporté vers le pôle vasculaire. Il sort de l'entérocyte grâce à la ferroportine ; il est alors oxydé en fer ferrique Fe(III +) par l'héphaestine et pris en charge par la transferrine.

érythroïde-spécifique, Steap3, puis transporté dans le cytosol à nouveau par DMT 1. La majeure partie du fer entre dans la mitochondrie, grâce notamment à la mitoferrine, où il est utilisé principalement pour la synthèse de l'hème sous l'effet de la ferrochelatase. Une petite partie du fer participe à la synthèse des clusters fer-soufre. Ces clusters interviennent dans la chaîne respiratoire et contrôlent l'activité de *Iron Regulatory Protein 1* (IRP1), une protéine régulatrice qui contrôle l'homéostasie du fer intracellulaire au niveau traductionnel. Une seconde protéine IRP2 contribue à ces régulations post-transcriptionnelles et des jeux subtils entre IRP1 et 2 et des structures de l'ARNm (acide ribo-nucléique messager) appelées *Iron Responsive Element* (IRE) permettent à la cellule d'ajuster les synthèses de ferritine et du récepteur à la transferrine à la quantité de fer libre.

érythroblastiques par l'intermédiaire du récepteur à la transferrine (TfR1), abondant à la surface des érythroblastes (fig. 3). Une fois le complexe internalisé par endocytose, le fer est libéré de la transferrine et réduit par une réductase

3.3. Érythrophagocytose et recyclage du fer

L'essentiel du fer utilisé pour la production quotidienne des GR provient du recyclage du fer libéré par les GR sénescents. Au cours de sa vie d'environ 120 j, le GR subit des modifications de sa membrane externe ; il exhibe à sa surface la

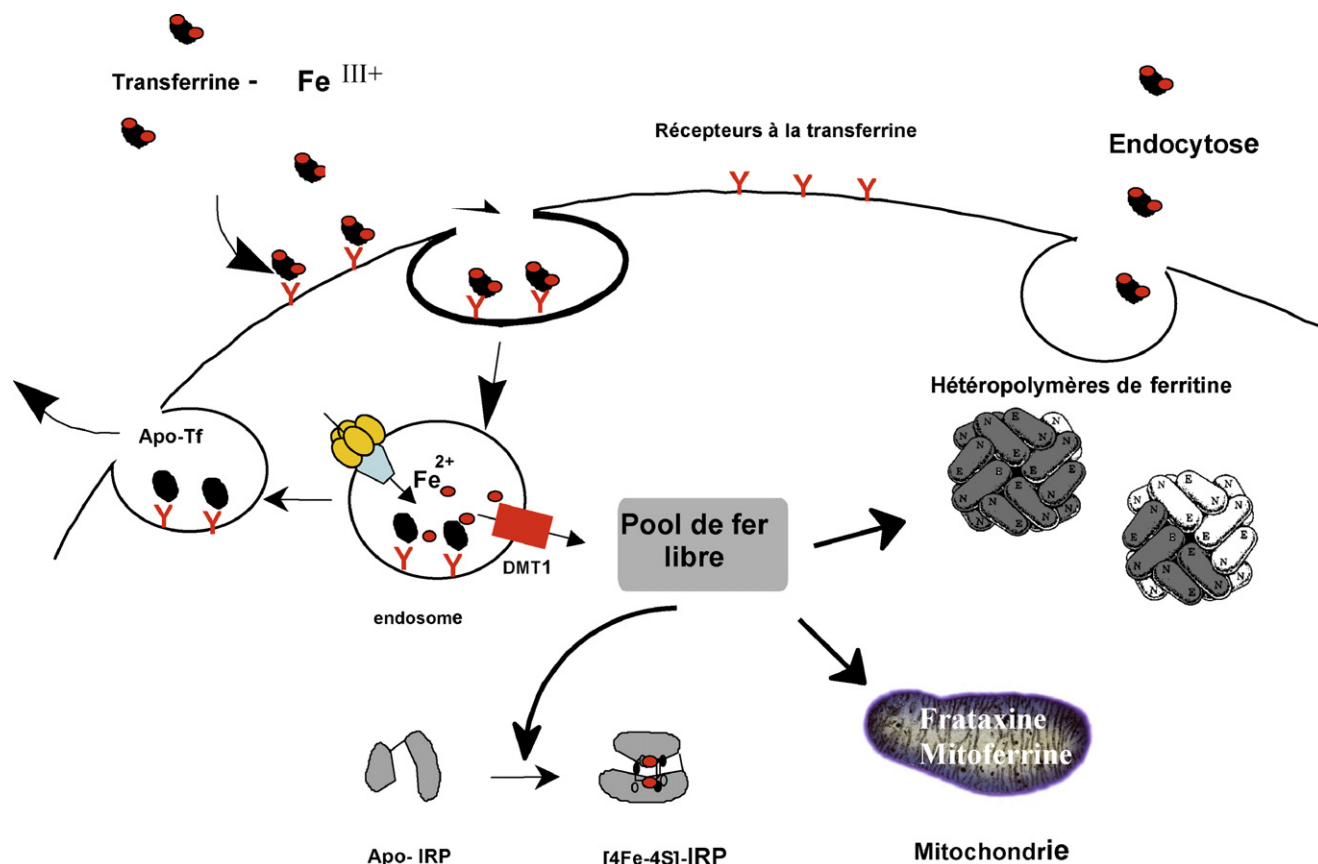


Figure 3. Capture, transport et stockage du fer dans la cellule. La fixation du complexe fer-transferrine sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. L'acidification du complexe sous l'effet d'une H⁺-ATPase et la réduction du fer par Steap 3 réduit le fer en fer ferreux Fe(II +). Celui-ci est transporté vers le cytoplasme par Nrp2/DMT1 (*divalent metal transporter 1*). La majorité du fer est exporté vers la mitochondrie, en partie grâce à la mitoferrine. Dans la mitochondrie, le fer est utilisé pour la synthèse d'hème et l'assemblage des centres fer-soufre.

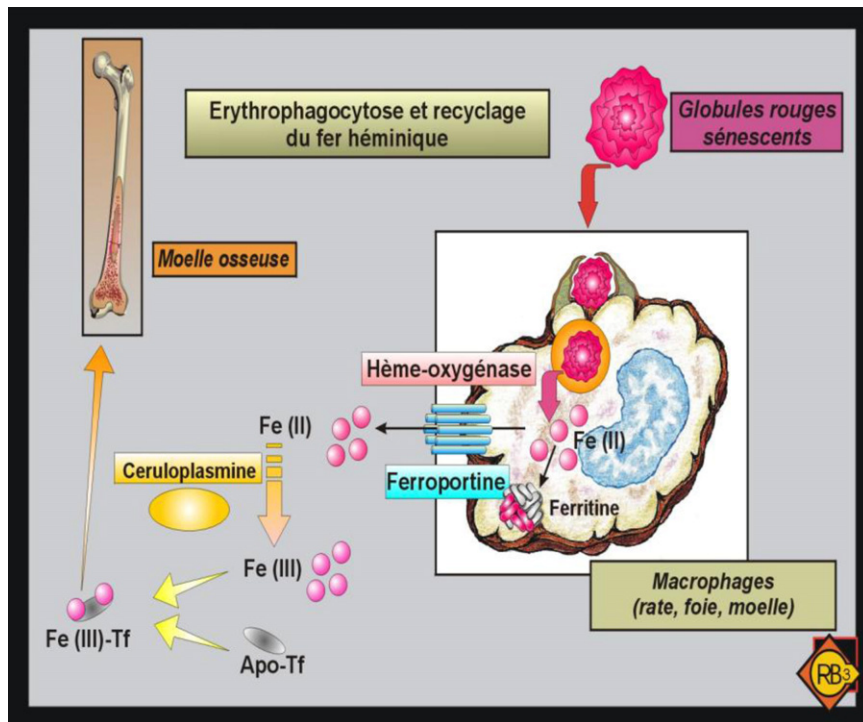


Figure 4. Érythrophagocytose et recyclage du fer hémérique. Les globules rouges sénescents sont phagocytés par les macrophages. La dégradation de l'hémoglobine libère l'hème qui est ensuite catabolisé par un complexe enzymatique constitué d'une NADPH-cytochrome c-réductase, de l'hème-oxygénase et de la bilirubine réductase. Le fer libéré est soit stocké associé à la ferritine, soit exporté vers le plasma par la ferroportine, oxydé par la céruloplasmine et pris en charge par la transferrine. La majorité du fer plasmatique est distribuée aux précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse. Fe(II +) = fer ferreux ; Fe(III +) = fer ferrique.

phosphatidyl-sérine, qui est reconnue par les molécules CD36 portées par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et dans une moindre mesure du foie, comme un signal déclenchant l'élimination du GR. Une fois identifié, le GR est internalisé par phagocytose et dégradé. L'hème est dégradé par un complexe *nicotinamide adenine dinucleotide phosphate-oxidase* (NADPH)-cytochrome c-réductase, hème-oxygénase (HO) et biliverdine-réductase. Le fer libéré est ensuite stocké associé à la ferritine, ou recyclé vers le plasma par la ferroportine et réoxydé par la céruloplasmine avant d'être fixé par la transferrine (fig. 4). Ce mécanisme permet de fournir les 25 à 30 mg de fer nécessaires à l'érythropoïèse journalière.

3.4. Rôle de l'hepcidine

L'hepcidine est un élément-clé du contrôle de l'homéostasie du fer. Ce petit peptide de 25 acides aminés est synthétisé par le foie et sécrété dans le sérum. C'est un régulateur négatif de l'absorption intestinale du fer et du recyclage du fer hémérique par les macrophages. Il se fixe sur la ferroportine dont il entraîne la dégradation. La carence en fer réprime la synthèse d'hepcidine. Des protéines telles que BMP-6 et l'hémojuvénine sont absolument nécessaires à son expression [9]. Plusieurs autres facteurs sont susceptibles de moduler sa synthèse. HFE (produit du gène *HFE* responsable de l'hémochromatose fami-

liale) et Tfr2 modulent l'expression de l'hepcidine en fonction du degré de saturation de la transferrine, *Bone morphogenic protein* (BMP6) est un senseur du fer tissulaire, l'inflammation augmente la synthèse d'hepcidine (via l'interleukine-6, ce qui explique les anémies inflammatoires). Une serine protéase membranaire appelée Matriptase 2, codée par le gène *TMPRSS6*, joue un rôle dans la répression de l'hepcidine associée à la carence en fer. Enfin, toutes les situations qui stimulent l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse (injections d'érythropoïétine, hémolyse, saignements, dysérythropoïèse) contribuent à réprimer fortement la synthèse d'hepcidine par un mécanisme encore mal connu.

4. Éléments de débrouillage devant une anémie microcytaire hypochrome

La constatation d'une anémie microcytaire hypochrome oriente vers une anomalie de la synthèse de l'hémoglobine. Les causes sont avant tout les carences en fer, plus rarement les anomalies de la synthèse de globine (syndromes thalassémiques) et très rarement celles de la synthèse de l'hème.

4.1. Interrogatoire et examen clinique

On doit rechercher des éléments favorisant une carence en fer par :

- défaut d'apport : chez le nourrisson : prématurité, petit poids de naissance, multiparité maternelle, allaitement exclusif au delà de 6 mois, introduction précoce du lait de vache pouvant induire des micro-saignements digestifs ; chez l'enfant plus âgé : apport faible en viande, troubles du comportement alimentaire de type pica (ingestion de plomb, ou de papier, mousse, craie, terre...), régime végétarien ;
- malabsorption : diarrhée, mauvaise prise de poids ;
- saignement.

Une cause de syndrome inflammatoire doit être systématiquement recherchée. Dans l'hypothèse d'un syndrome thalassémique, on doit préciser l'origine géographique des parents (risque de thalassémie surtout si les parents sont d'origine méditerranéenne ou asiatique) et chercher des signes morphologiques évocateurs [10], une splénomégalie. Enfin, dans la perspective d'un déficit de synthèse de l'hème, on recherche la présence chez l'enfant d'une intolérance solaire photoalgique (protoporphyrine érythropoïétique).

4.2. Bilan sanguin

Le bilan martial est l'élément diagnostique clé. Il doit être couplé à un hémogramme avec examen cytologique du frottis sanguin et si l'interrogatoire n'oriente pas de façon évidente vers une carence en fer ou que les parents sont originaires de régions à forte prévalence d'anomalies de l'hémoglobine, à une étude de l'hémoglobine. Les fig. 5 et 6 proposent des arbres diagnostiques.

4.2.1. Cytologie

Elle peut orienter le diagnostic ; on peut observer une microcytose, une hypochromie, une anisocytose, une poïkilocytose,

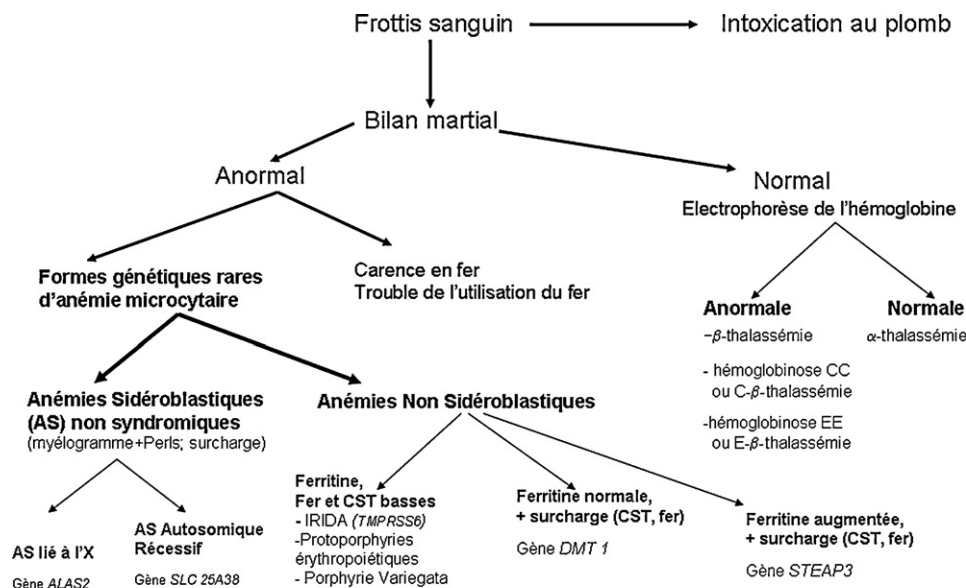
une elliptocytose en cas de carence en fer ; des cellules cibles, des dacryocytes dans les hémoglobinopathies ; des ponctuations basophiles dans les intoxications au plomb.

4.2.2. Bilan martial

Le diagnostic de carence en fer n'est pas facile, car il n'existe pas de critère unique et entièrement fiable. Il exige donc la combinaison de différentes mesures pour accroître son exactitude. Il nécessite aussi pour chacune de ces mesures de définir un seuil critique, sorte de frontière entre la réplétion et la déplétion ou la déficience. Malheureusement, la variabilité interindividuelle de ces marqueurs est telle qu'il existe un recouvrement assez large entre les valeurs observées chez les sujets ayant des réserves martiales normales et ceux dont les réserves sont insuffisantes. Les recommandations du *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) aux États-Unis indiquent qu'il faut associer au moins 2 marqueurs anormaux pour porter le diagnostic de carence en fer avec une certaine sécurité [11,12]. Les seuils de certains de ces marqueurs sont indiqués en fonction de l'âge dans le [tableau III](#). Cependant, il faut prendre garde au fait que les syndromes inflammatoires affectent si profondément le métabolisme du fer que les variations de ces marqueurs peuvent alors mimer ce que l'on observe au cours de profondes carences. La difficulté majeure du diagnostic de la carence en fer rend compte du fait que nous n'avons pas de données scientifiquement validées de la prévalence de la carence en fer en France.

4.2.2.1. Paramètres du bilan martial

Concentration sérique en fer : c'est un assez mauvais marqueur de la carence en fer, car sa valeur varie dans le



*: formes génétiques d'anémie microcytaire humaine d'après C. Kannengisser, B Grandchamp et H Puy; laboratoire de génétique moléculaire Bichat Claude Bernard - Centre Français des Porphyries. CST: coefficient de saturation de la transferrine.

Figure 5. Arbre diagnostique en cas d'anémie microcytaire hypochrome chez l'enfant.

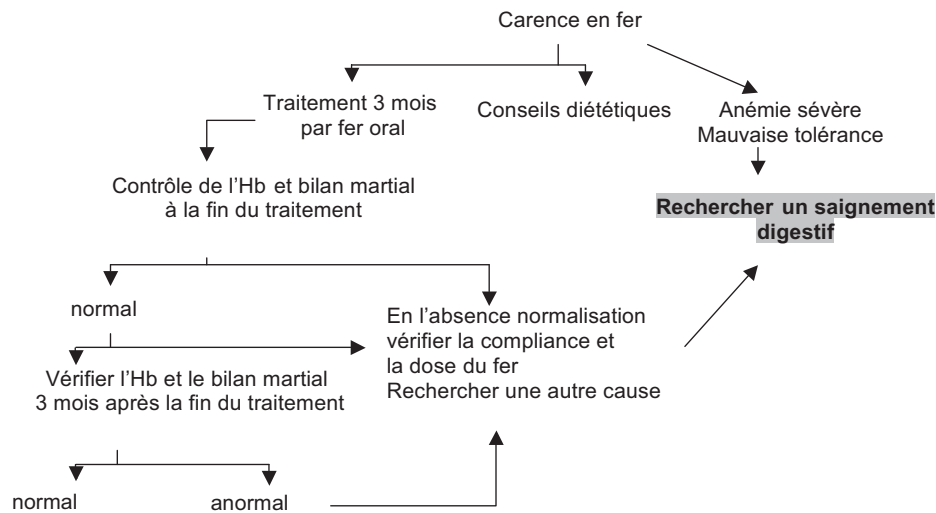


Figure 6. Indication des explorations digestives en cas d'anémie par carence en fer. Hb = hémoglobine.

Tableau III
Valeurs seuils des paramètres du bilan martial en fonction de l'âge [4].

	1-2 ans	3-5 ans	6-15 ans
Coeff. saturation sidérophiline (%)	9	13	14
Ferritinémie (µg/L)	10	10	12

F : filles ; G : garçons.

nyctémère et diminue sous l'influence aussi bien d'une inflammation que d'une carence en fer.

Coefficient de saturation de la transferrine (ou sidérophiline) : son interprétation est soumise aux mêmes limites que celle de la concentration sérique en fer ; une valeur seuil de 13-14 %, en dessous de laquelle on doit évoquer une inflammation ou une carence en fer, peut être retenue pour la majorité des enfants.

Capacité totale de fixation de la transferrine (mesurée directement ou calculée à partir du résultat du dosage de la transferrine) : on ne dispose pas de normes en fonction de l'âge ; c'est un examen intéressant qui peut permettre de distinguer les anémies carencielles, dans lesquelles la capacité est augmentée, de celles d'origine inflammatoire, dans lesquelles elle est normale.

Ferritinémie : c'est le premier examen à être diminué en cas de carence en fer. C'est donc l'examen le plus utilisé pour faire le diagnostic de carence en fer. Le seuil inférieur de la normale chez l'enfant a été fixé à 10 à 12 mg/L (tableau III) [13]. Une valeur basse signe une carence en fer, mais une valeur normale, voire élevée, ne l'exclue pas car la ferritine est également une protéine inflammatoire. L'inflammation, l'infection, la cytolysé hépatique majorent le taux sérique de cette protéine et son dosage doit systématiquement être

couplé à celui d'une protéine inflammatoire (Protéine C Réactive [CRP] par exemple).

Récepteur soluble de la transferrine : reflet de l'activité érythroblastique, il concourt à différencier l'anémie carencielle (dans laquelle il est augmenté puisque la moelle tente de corriger l'anémie) de l'inflammation. La limite majeure à son utilisation est qu'il est augmenté aussi bien dans les anémies par carence en fer que dans les dysérythropoïèses secondaires à une thalassémie.

Protoporphyrine érythrocytaire (PPE) et sa fraction liée au zinc (PPZ) : en cas de carence martiale, la ferrocélatase incorpore un atome de zinc dans le noyau protoporphyrine pour former la protoporphyrine-zinc (ZnPP) en lieu et place d'un atome de fer pour former l'hème. Le dosage de ZnPP intraérythrocytaire est un marqueur sensible des carences martiales mais également de certaines porphyries érythropoïétiques ou intoxication par les métaux lourds (saturnisme).

Autres marqueurs : le contenu réticulocytaire en Hb et le rapport des concentrations du récepteur de la transferrine et de la ferritinémie ont parfois été utilisés.

4.2.2.2. En pratique

Nous conseillons de mesurer la ferritine couplée à la CRP, le fer sérique, le coefficient de saturation et la capacité totale de fixation de la transferrine. On individualise 3 stades dans la carence en fer :

- un stade pré-latent, quand le niveau des réserves en fer de l'organisme diminue : la ferritinémie est diminuée, mais les marqueurs du fer circulant (fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine) sont normaux et l'hématopoïèse est normale ;
- un stade latent : la ferritinémie, le fer sérique et le coefficient de saturation de la transferrine sont diminués, mais l'hématopoïèse est préservée ;

- le stade final : la ferritinémie, le fer sérique, le coefficient de saturation de la transferrine sont diminués, le récepteur soluble de la transferrine est élevé et il existe une anémie microcytaire hypochrome.

Le dosage de la ZnPP érythrocytaire ne doit être réalisé qu'en seconde intention dans le cas où, en plus de l'anémie microcytaire modérée, une photosensibilité permet d'évoquer le diagnostic de protoporphyrie érythropoïétique.

4.2.2.3. Étude de l'hémoglobine

Il est recommandé de ne pas pratiquer en première intention l'électrophorèse de l'hémoglobine en cas de carence en fer car le stigmata du trait β -thalassémique, l'augmentation de la fraction A₂ de l'hémoglobine, peut être masquée par la carence martiale. On doit en revanche explorer une anémie microcytaire hypochrome par une électrophorèse de l'hémoglobine quand il n'y a pas de carence en fer. L'augmentation de l'hémoglobine A₂ fait le diagnostic de β -thalassémie hétérozygote ; on peut aussi découvrir une hémoglobinose C ou E, à l'état homozygote ou associée à un trait β -thalassémique. Enfin, des délétions α -thalassémiques sont fréquentes, en particulier chez les patients originaires d'Asie du Sud-est, mais aussi d'Afrique. La délétion d' α_1 ou α_2 des 4 gènes α ne peut pas être diagnostiquée par une simple étude de l'hémoglobine et requiert une analyse des gènes α par biologie moléculaire. Quand 3 des 4 gènes α sont délétés, en revanche, l'électrophorèse de l'hémoglobine peut montrer des bandes d'hémoglobine Bart's (γ_4) ou d'hémoglobine H (β_4).

4.3. Place des explorations digestives

Le recours à ces explorations est très différent chez les adultes et les enfants. En pédiatrie, elles ne sont pratiquées en première intention que devant des saignements digestifs manifestes (méléna, rectorragies ou hématoméso) ou une déglobulisation sévère. Une endoscopie haute et basse peut être pratiquée en seconde intention en cas de récurrence de la carence martiale après un traitement initial bien mené ayant permis dans un premier temps une correction du stock martial, car cette récurrence doit faire suspecter un saignement digestif occulte (fig. 6). Il est fortement recommandé dans ce cas de faire une recherche de sang dans les selles (Haemocult[®]), augmentant ainsi le rendement de l'examen endoscopique. Étant donné les limites de l'œsogastroduodénoscopie et de l'iléocoloscopie, une exploration du grêle est aussi indispensable devant la forte suspicion d'une cause digestive de saignement. L'approche par imagerie (entéro-scanner ou entéro-imagerie par résonance magnétique [IRM]) et plus récemment par vidéocapsule permettant de visualiser directement le grêle peut alors compléter l'investigation endoscopique. Des données récentes montrent qu'une exploration par vidéocapsule doit être le premier choix devant la suspicion d'un saignement digestif [14].

4.4. Cas des anémies microcytaires rares

Les mutations modifiant directement ou indirectement la synthèse de l'hème peuvent être responsables d'une anémie microcytaire hypochrome où le fer s'accumule parfois dans les mitochondries. La forme la plus fréquemment identifiée est l'anémie sidéroblastique liée à l'X en rapport avec une mutation du gène codant pour l'ALA-synthétase 2. Le myélogramme montre un aspect typique de sidéroblastes en couronne (qui correspondent à des dépôts de fer dans les mitochondries). On a aussi décrit des anémies sidéroblastiques liées à l'X avec ataxie et accumulation de ZnPP intraérythrocytaire liées à une mutation du gène ABC-7. Une forme autosomique récessive d'anémie sidéroblastique a été décrite récemment, due à des mutations du gène *SLC25A38* codant pour un transporteur mitochondrial de glycine, précurseur de la biosynthèse de l'hème et substrat de l'ALA-synthase.

Quand le myélogramme ne montre pas de sidéroblastes en couronne, on s'oriente vers d'autres causes rares de non utilisation du fer. Deux porphyries affectant les 2 dernières enzymes de la chaîne de biosynthèse de l'hème peuvent être associées à une anémie microcytaire modérée : la protoporphyrie érythropoïétique liée à des mutations du gène de la ferrochélatase et la porphyrie variégata liée à un déficit en protoporphyrinogène-oxydase [15]. Des mutations de *DMT1*, qui contrôle l'entrée intestinale du fer et sa circulation dans les cellules érythroblastiques, ont été rapportées chez des enfants ayant une anémie microcytaire hypochrome [16]. Elles étaient associées à une surcharge en fer hépatique.

Récemment, une entité appelée *iron-refractory iron deficiency anemia* (IRIDA) a été décrite, liée à une mutation du gène *TMPRSS6*. Les patients avaient une anémie hypochrome microcytaire sévère, une sidérémie très basse, un taux d'hepcidine normal ou augmenté et ils étaient réfractaires au traitement martial par voie orale mais répondaient plus ou moins bien au traitement par voie intraveineuse [17]. D'autres gènes sont probablement responsables d'IRIDA en pathologie humaine.

5. Fréquence des causes en fonction de l'âge

Une revue italienne [18] a identifié comme cause principale d'anémie carencielle avant l'âge de 2 ans des apports insuffisants et un petit poids de naissance ; les auteurs évoquaient - sans la documenter - la possible responsabilité de l'intolérance aux protéines du lait de vache. Entre 3 et 10 ans, la maladie cœliaque et les gastrites à *Helicobacter pylori* devenaient les principales responsables. Les polyménorrhées étaient ensuite en cause après l'âge de 11 ans. Ces résultats ont été confirmés dans une revue récente de 2010, mettant en évidence le rôle principal des apports ferriques insuffisants avant l'âge de 2 ans, de l'ulcère peptique entre 2 et 10 ans, de polyménorrhées après l'âge de 10 ans [19].

6. Traitement d'une anémie microcytaire hypochrome hyposidérémique hypoferritinémique

6.1. Traitement de première intention

Il est exceptionnel qu'on ait besoin de transfuser un enfant présentant une anémie ferriprive, car celle-ci s'installe en règle très progressivement, permettant une adaptation suffisante. Une supplémentation orale par sels ferreux est recommandée, à la dose de 3 à 6 mg/kg/j, avant les repas, au mieux en 3 prises [20–22], pendant environ 3 mois. Des effets indésirables gastro-intestinaux sont assez fréquents : constipation, diarrhée, nausées. On peut tenter de modifier les horaires de prise (au milieu des repas), de réduire les doses en prolongeant la durée totale du traitement, de modifier le sel de fer utilisé. Les préparations de fer intraveineux doivent être réservées aux rares patients qui ne supportent pas du tout la voie orale, qui ont un saignement si important que cette voie ne corrige pas le stock martial, ou qui ont une malabsorption [23]. Elles sont en général bien tolérées mais font courir un risque rare de réaction allergique et anaphylactique [23].

Le traitement martial entraîne une réponse réticulocytaire dès le 4^e jour, maximale vers les 7^e–10^e jour. L'augmentation du taux d'hémoglobine de 1 à 2 g/dL confirme le diagnostic d'anémie par carence en fer. Nous proposons un algorithme diagnostique et thérapeutique (fig. 6) recommandant que l'efficacité d'un traitement par fer soit vérifiée à la fin du traitement.

6.2. En l'absence de normalisation de l'hémoglobine et du bilan martial

Il faut alors évoquer :

- une malabsorption : les causes les plus fréquentes en sont la maladie cœliaque, les gastrites à *Helicobacter pylori*, les gastrites auto-immunes atrophiques [23] ;
- un saignement chronique : il peut être digestif, lié essentiellement dans les pays en voie de développement aux ankylostomiasis digestives ; il peut aussi être en rapport avec un polype, un ulcère, un diverticule de Meckel, une maladie inflammatoire du tube digestif ou des malformations vasculaires digestives. Chez les jeunes filles, des pertes excessives de fer peuvent être liées aux règles abondantes (plus de 80 mL par cycle). On a enfin évoqué la possibilité de micro-saignements digestifs et urinaires chez les athlètes [24] ;
- un syndrome inflammatoire : le fer est stocké dans les macrophages et n'est pas utilisé pour la synthèse d'hémoglobine.

Nous recommandons aussi de vérifier le bilan du fer 3 mois après la fin de la supplémentation. Une diminution de ses paramètres sera avant tout en faveur d'un saignement occulte.

7. Conclusion

La carence en fer est la cause principale des anémies microcytaires hypochromes de l'enfant. Nous suggérons que l'efficacité d'un traitement martial soit systématiquement vérifiée et l'absence de récurrence contrôlée environ 3 mois après l'arrêt du traitement, pour ne pas passer à côté d'autres causes parfois graves.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Les auteurs (MM et JLB) remercient Jean Rey d'avoir éveillé leur intérêt pour le métabolisme du fer.

Références

- [1] Zimmermann MB, Hurrell RF. Nutritional iron deficiency. *Lancet* 2007;370:511–20.
- [2] Schaison G, Baruchel A, Leblanc T, editors. *Hématologie de l'enfant*, Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 1995.
- [3] Beaumont C, Girot R. *Métabolisme du fer : physiologie et pathologie*. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris) ; *Hématologie*, 13-000-P-20, 2010.
- [4] Iolascon A, De Falco L, Beaumont C. Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis. *Haematologica* 2009;94:935–48.
- [5] Wrighting DM, Andrews NC. Iron homeostasis and erythropoiesis. *Curr Top Dev Biol* 2008;82:141–67.
- [6] Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence. Avis du 26 avril 2006.
- [7] Standing Committee on the scientific evaluation of dietary reference intakes, food and nutrition board, Institut of Medicine, National Academy Press, 2001.
- [8] Koleztko B, Baker S, Cleghorn G, et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. *JPGN* 2005;41:584–99.
- [9] Bartnikas TB, Fleming MD. A tincture of hepcidin cures all: the potential for hepcidin therapeutics. *J Clin Invest* 2010;120:4187–90.
- [10] De Montalembert M, Brousse V. Manifestations ostéo-articulaires des hémoglobinopathies. In: Prieur AM, Quartier P, Bader-Meunier B, Glorion, editors. *Maladies systémiques et articulaires en rhumatologie pédiatrique*. Paris: Médecine-Sciences Flammarion; 2009.
- [11] Dallman PR, Looker AC, Johnson CL, et al. Influence of age on laboratory criteria for the diagnosis of iron deficiency in infants and children. In: Hallberg L, Asp NG, editors. *Iron Nutrition in Health and Disease*. London: John Libbey; 1996.
- [12] Cogswell ME, Looker AC, Pfeiffer CM, et al. Assessment of iron deficiency in US preschool children and non-pregnant females of childbearing age: national health and nutrition examination survey 2003–2006. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1334–42.
- [13] Pasricha SRS, Klecknoe-Brown SC, Allen KJ, et al. Diagnosis and management of iron deficiency anemia: a clinical uptake. *Med J Aust* 2010;193:525–32.

- [14] Sidhu R, McAlindon ME, Sanders DS, et al. Capsule endoscopy in the evaluation of gastrointestinal disease. *Curr Opin Pediatr* 2007;19:586–90.
- [15] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2010;375:924–7.
- [16] Beaumont C, Delaunay J, Hetet G, et al. Two new human DMT 1 gene mutations in a patient with microcytic anemia, low ferritinemia, and liver iron overload. *Blood* 2006;107:4168–70.
- [17] Finberg KE, Heeney MM, Campagna DR, et al. Mutations in *TMPRSS 6*, encoding a transmembrane serine protease that suppresses hepcidin production, in familial iron deficiency anemia refractory to oral iron (IRIDA). *Nat Genet* 2008;40:569–71.
- [18] Ferrara M, Coppola L, Coppola A, et al. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. *Hematology* 2006;11:183–6.
- [19] Huang SC, Yang YJ, Cheng CN, et al. The etiology and treatment outcomes of iron deficiency and iron deficiency anemia in children. *J Pediatr Hematol Oncol* 2010;32:282–5.
- [20] Wharton BA. Iron deficiency in children: detection and prevention. *Br J Haematol* 1999;106:270–80.
- [21] Zeng X, Chu T. Iron supplementation for iron deficiency anemia in children, (protocol). *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(2):CD006465. doi: [10.1002/14651858](https://doi.org/10.1002/14651858) [Art. n° : CD006465].
- [22] Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron deficiency in infancy and childhood. *Pediatr Ann* 2008;37:329–37.
- [23] Hershko C, Skikne B. Pathogenesis and management of iron deficiency anemia: emerging role of celiac disease, *Helicobacter pylori*, and autoimmune gastritis. *Semin Hematol* 2009;46:339–50.
- [24] Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649S–665S [discussion 666S-668S].