

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 27 janvier 2012
Par Melle Agathe Desrousseaux**

**Anémie du post-partum :
Prise en charge et rôle du pharmacien
d'officine**

Membres du jury :

Président : Pascal ODOU, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Lille 2 – CHRU de Lille

Assesseur : Bertrand DECAUDIN, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Université Lille 2 – CHRU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr Sophie DESURMONT, Praticien des hôpitaux dans le service de Gynécologie Obstétrique, GHICL St Vincent de Paul, Lille

Hervé DEBRUYNE, Docteur en Pharmacie, Rosières en Santerre



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE
CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64



Université Lille 2
Droit et Santé

Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Christian SERGHERAERT
Vice- présidents :	Professeur Véronique DEMARS Professeur Marie-Hélène FOSSE-GOMEZ Professeur Régis MATRAN Professeur Salem KACET Professeur Paul FRIMAT Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE Professeur Patrick PELAYO Madame Claire DAVAL Madame Irène LAUTIER Monsieur Larbi AIT-HENNANI Monsieur Rémy PAMART
Secrétaire général :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Luc DUBREUIL
Vice-Doyen, 1 ^{er} assesseur :	Professeur Damien CUNY
Assesseurs :	Mme Nadine ROGER Professeur Philippe CHAVATTE
Chef des services administratifs :	Monsieur André GENY

Liste des Professeurs des Universités :

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BAILLEUL	François	Pharmacognosie
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mlle	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Mlle	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	IMBENOTTE	Michel	Toxicologie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie

Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Générale
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mlle	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	VION	Daniel	Droit et déontologie pharmaceutique

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M	BRUNET	Claude	Pharmacologie
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie et Virologie Cliniques
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GAMOT	André	Chimie Analytique
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LHERMITTE	Michel	Toxicologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)
M.	BONTE	Jean-Paul	Chimie Analytique et (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Générale
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
M.	BEGHYN	Terence	Chimie Thérapeutique 3
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BOUTILLON	Christophe	Chimie Organique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARATO	Pascal	Chimie Thérapeutique 2
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mlle	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mlle	CHARTON	Julie	Chimie Organique
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mlle	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
M.	DE FOUCAULT	Bruno	Sciences végétales et fongiques
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mlle	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Melle	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2

Mlle	FLAMENT	Marie-Pierre	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Melle	GARAT	Anne	Toxicologie
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOFFARD	Anne	Virologie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	LORIN-LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Melle	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Pharmacie Galénique
M.	POMMERY	Jean	Toxicologie
Mme	POMMERY	Nicole	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mlle	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Mme	THUILLIER	Pascale	Hématologie
Mme	VANHOUTTE	Geneviève	Biochimie
Mme	VITSE	Annie	Parasitologie
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
<hr/>			
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Clinique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ABADIE	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique
M.	CAZALET	Jean Bernard	Pharmacie Clinique
M.	CREN	Yves	Biomathématiques Information Médicale
M.	FIEVET	Pierre	Biomathématiques Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques - Pharmacie virtuelle

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique



Université Lille 2
Droit et Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens à vous remercier tout particulièrement, **Monsieur Décaudin**, pour vos conseils, votre disponibilité et votre soutien tout au long de cette thèse. Vous m'avez fait confiance et m'avez guidée depuis l'année hospitalo-universitaire jusqu'à l'aboutissement de ce travail. Veuillez trouver à travers cette thèse l'expression de ma profonde reconnaissance et de mon admiration.

Recevez, **Monsieur Odou**, mes sincères remerciements pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse et pour avoir accepté de juger mon travail.

Merci **Docteur Desurmont** de me faire l'honneur de juger cette thèse. Vous m'avez accueillie dans votre service, guidée sur le choix de mon sujet et conseillée pendant mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mon respect et de ma gratitude.

Un immense merci à vous, **Monsieur Debruyne**, de m'avoir accueillie au sein de votre pharmacie. Merci pour votre écoute et vos conseils. J'ai particulièrement aimé travailler avec vous et toute votre équipe. Vous me faites le grand honneur de juger ce travail. Veuillez trouver à travers cette thèse ma plus vive reconnaissance.

Je tiens également à transmettre mes sincères remerciements,

À mes parents, mes frères et sœurs et ma famille,

Pour votre présence, vos conseils et vos encouragements pendant toutes ces années d'études, dans chaque projet réalisé et pour tous ces bons moments passés ensemble.

Et tout particulièrement à **Gauthier**, pour ton soutien, tes attentions et ta présence tout au long de ce travail.

Merci pour tout votre amour.

À mes amis,

Qui sont indispensables pour moi, merci pour ces années étudiantes que je n'oublierai jamais, merci pour votre écoute et votre amitié.

Et à **toutes les personnes qui sont présentes autour moi**, de près ou de loin, et qui me permettent de m'épanouir.

Table des matières

Introduction.....	13
Présentation d'un cas clinique	14
1. Le métabolisme du fer	17
1.1. Biochimie	17
1.1.1. Qu'est ce que le fer ?	17
1.1.2. Besoins en fer de l'organisme	17
1.1.2.1. Pool total.....	17
1.1.2.2. Apports.....	17
1.1.2.3. Besoins	19
1.1.3. Rôle du fer dans l'organisme (rôles fonctionnels)	20
1.1.3.1. Fer héminique	20
1.1.3.2. Fer non-héminique	21
1.1.4. Absorption.....	22
1.1.5. Régulation	24
1.1.6. Transport.....	25
1.1.7. Utilisation	27
1.1.8. Réserves	28
1.1.8.1. Ferritine.....	28
1.1.8.2. Hémosidérine.....	30
1.1.9. Dosage et normes des différents marqueurs du fer	31
1.1.9.1. Numération des hématies	31
1.1.9.2. Hémoglobine.....	31
1.1.9.3. Hématocrite	32
1.1.9.4. VGM	32
1.1.9.5. TCMH.....	33
1.1.9.6. CCMH	33

1.1.9.7.	Sidérémie	34
1.1.9.8.	Ferritinémie.....	35
1.1.9.9.	Dosage de la transferrine.....	36
1.1.9.10.	Dosage des récepteurs solubles de la transferrine	36
1.1.9.11.	Capacité totale de fixation de la transferrine	37
1.1.9.12.	Capacité latente de fixation	37
1.1.9.13.	Coefficient de saturation	38
1.2.	Cas particulier de la grossesse	39
1.2.1.	Besoins en fer pendant la grossesse	39
1.2.2.	Hémodilution physiologique	40
1.2.3.	Régulation	42
1.2.4.	Epuisement des réserves et conséquences	42
2.	L'anémie du post-partum.....	44
2.1.	Les différentes anémies.....	44
2.1.1.	Thalassémie	44
2.1.2.	Drépanocytose	46
2.1.3.	Anémie par carence en folates	47
2.1.4.	Anémie inflammatoire	48
2.2.	Anémie du post-partum	51
2.2.1.	Anémie par carence martiale	51
2.2.2.	Epidémiologie.....	52
2.2.3.	Diagnostic	53
2.2.4.	Facteurs de risque	56
2.2.5.	Symptômes.....	59
2.2.6.	Conséquences	59
2.2.7.	Prévention	60
2.2.7.1.	Prévention primaire	60

2.2.7.2.	Prévention secondaire	63
2.2.7.3.	Prévention tertiaire.....	64
3.	Les traitements.....	65
3.1.	Objectifs.....	65
3.2.	Trois possibilités	66
3.2.1.	Per os.....	66
3.2.1.1.	Présentation.....	66
3.2.1.2.	Biodisponibilité	66
3.2.1.3.	Tolérance	67
3.2.1.4.	Formulations disponibles.....	67
3.2.1.5.	Posologies	68
3.2.1.6.	Efficacité.....	69
3.2.1.7.	Interactions	70
3.2.1.8.	Risques	70
3.2.2.	Intraveineux	71
3.2.2.1.	Présentation.....	71
3.2.2.2.	Formulations disponibles.....	72
3.2.2.3.	Efficacité.....	76
3.2.2.4.	Risques	81
3.2.3.	Transfusion	83
3.2.3.1.	Présentation.....	83
3.2.3.2.	Efficacité.....	83
3.2.3.3.	Risques	84
3.3.	Les rôles du pharmacien d'officine.....	84
3.3.1.	Prévention et conseils à l'officine	85
3.3.2.	Conseils en phytothérapie	86
3.3.3.	Conseils en homéopathie	86

Conclusion	87
Table des illustrations	89
Bibliographie	91

Introduction

Le fer est un oligoélément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Incorporé dans l'hémoglobine et la myoglobine, il permet le transport de l'oxygène des poumons aux tissus. Une carence en fer peut entraîner une pâleur, une grande fatigabilité et une moindre résistance aux infections. La grossesse est un état physiologique qui augmente les besoins de l'organisme en fer pour satisfaire les besoins du fœtus et l'augmentation de la masse érythrocytaire. Lorsque les réserves sont suffisantes au début de la grossesse, l'organisme se régule automatiquement pour augmenter l'absorption en fer et s'auto satisfaire. Mais de nombreuses femmes en âge de procréer ont des réserves insuffisantes, dues à une mauvaise alimentation, des menstruations importantes ou encore à des grossesses rapprochées.

L'anémie du post-partum est la conséquence d'une carence en fer s'installant progressivement au cours de la grossesse ou à la suite d'une hémorragie importante lors de l'accouchement. Le taux d'hémoglobine étant dilué lors de la grossesse, on parle d'anémie du post-partum lorsque l'hémoglobine est en dessous de 10g/dl suite à l'accouchement. Dans la majorité des cas, l'anémie du post-partum est due à des spoliations sanguines importantes lors de l'accouchement et des suites de couches. Il est donc indispensable de restaurer les réserves en fer rapidement, tout en évitant une transfusion qui expose la patiente à des risques d'allo-immunisation ou de transmission d'agents infectieux. Les préparations orales sont assez mal tolérées sur le plan digestif, et leur efficacité n'est pas immédiate. Des préparations de fer injectables sont disponibles à l'hôpital et en ville, permettant une administration de doses élevées de fer disponibles immédiatement pour l'érythropoïèse et ainsi obtenir un rétablissement plus rapide. L'anémie du post-partum due à une carence martiale s'installant progressivement pendant la grossesse est beaucoup mieux tolérée, mais le délai de réapprovisionnement de l'organisme en fer par voie orale étant long, le traitement par voie veineuse est souvent choisi.

Le cas clinique que je vais vous présenter a été l'un des éléments déclencheur du choix de mon sujet de thèse, que je voulais original mais orienté vers l'officine.

Présentation d'un cas clinique

Lors de mes visites dans un service de maternité pendant mon externat, je me suis intéressée aux femmes qui manquaient de fer suite à leur accouchement. Mon attention s'est tournée vers ce cas.

Une femme de 30 ans, d'origine marocaine, est hospitalisée suite à l'accouchement de son deuxième enfant. Elle ne fume pas, ne boit pas, et n'a pas d'antécédents spécifiques ni d'allergies connues. Elle a mis au monde son premier garçon il y a deux ans, par voie basse, à l'aide de ventouses. Sa deuxième grossesse a été découverte tardivement. Lors de sa première consultation, à 30 semaines d'aménorrhée. La patiente se plaint d'asthénie, de douleurs dorsales, de sommeil difficile, mais a un bon moral. Un bilan hématologique est réalisé. On remarque que cette femme a un taux d'hémoglobine bas, de 9,3g/dl. De plus, l'hématocrite (28,5%), le VGM (75fl) et la TCMH (24,6 pg) sont légèrement abaissés. Le dosage du fer sérique confirme le diagnostic de carence en fer, avec un taux de 4,47 $\mu\text{mol/l}$. Une électrophorèse de l'hémoglobine est réalisée suite à ce bilan, afin d'écarter le diagnostic d'hémoglobinopathie et notamment les thalassémies. Les résultats sont corrects, cette femme n'a pas d'anomalies. La sage femme lui prescrit du Tardyferon B9, à prendre à la posologie de 2 comprimés par jour, afin de rétablir son taux de fer dans l'organisme. Une ampoule d'uvédose lui est également prescrite, ainsi qu'une ceinture de grossesse et du magné B6 pour faciliter le transit.

Elle est admise à l'hôpital à 38 semaines d'aménorrhée + 6 jours, suite à une rupture de la poche des eaux.

Le déclenchement et l'expulsion sont spontanés, par voie basse. Suite à la naissance, un bilan hématologique est réalisé. On découvre une anémie à 7,8 g/dl. Par précaution, l'anesthésiste commande trois culots sanguins. Une cure de Venofer® lui est prescrite, avec 3 ampoules à diluer dans 150ml de sérum physiologique à faire immédiatement (J0) en intraveineux en une heure et demi. Une deuxième cure aura lieu à 48 heures d'intervalle suivant les résultats de la numération de la formule sanguine qui sera réalisée pendant le séjour.

La patiente supportant bien son anémie, les culots globulaires sont décommandés, et la deuxième cure de Venofer® est avancée à J1. Elle recevra par la suite du fer par voie orale (Fumafer®).

Cette femme reçoit comme traitements pendant son séjour :

J0 : 1g de paracétamol 4 fois par jour
3 ampoules de Venofer® dans 150 ml de Na Cl

J1 : 1g de paracétamol 4 fois par jour
Spasfon® 2 comprimés trois fois par jour.
3 ampoules de Venofer® dans 150 ml de Na Cl

J2 : 1g de paracétamol 4 fois par jour
Spasfon® 2 comprimés trois fois par jour
Fumafer® 2 comprimés par jour

J3 : 1g de paracétamol 4 fois par jour
Spasfon® 2 comprimés trois fois par jour
Fumafer® 2 comprimés par jour

L'anémie est bien tolérée, mais au regard cette femme paraît fatiguée. Une numération de la formule sanguine à J2 nous informe que son Hémoglobine est à 7,9 g/dl. Les ordonnances de sortie de cette femme sont rédigées à J3, pour une sortie prévue à J4 ou J5 si tout va bien et qu'elle se sent prête à rentrer chez elle. Certaines ordonnances concernent la kinésithérapie périnéale et abdominale du post-partum, d'autres la biologie, et la dernière, qui attire mon attention, concerne la pharmacie. Celle-ci contient du Spasfon®, 2 comprimés 3 fois par jour, du Doliprane®, 1g 4 fois par jour si douleurs, et Tardyferon B9 1 comprimé par jour pendant un mois à renouveler deux fois.

Je me suis entretenue avec cette femme à J1, concernant son manque de fer. En lui posant des questions, j'ai remarqué qu'elle disait ne pas avoir pris de fer pendant sa grossesse. Pourtant en regardant le dossier, du Tardyferon B9 lui a été prescrit suite à sa consultation avec la sage femme à 30 semaines d'aménorrhée. Son taux d'hémoglobine était pourtant déjà faible, pourquoi n'a-t-elle pas été plus incitée à prendre son fer ? Pourquoi ne sait elle pas que le Tardyferon est une présentation qui contient du fer, qui aurait pu restaurer ses réserves ou du moins limiter la carence, et lui éviter des perfusions en post-partum ? Toutes ces interrogations m'ont confirmée dans mon choix de sujet de thèse. Les femmes enceintes qui ne prennent pas les suppléments quand elles en ont besoin n'ont pas été assez informées, pas assez sensibilisées. Un manque de communication et d'intéressement au traitement de cette patiente ont fait défaut lors de ses visites à la pharmacie. Le pharmacien est au cœur du système de santé, il est là pour expliquer, communiquer, s'intéresser aux patients, à leur traitement, à la bonne compréhension et donc à la bonne observance de ses patients face à leurs médicaments.

Je vous propose de retracer le métabolisme du fer dans son intégralité, afin de mieux comprendre les transformations et les besoins lors de la grossesse et en post-partum, et de découvrir quelles sont les conséquences d'une carence en fer, ainsi que les traitements mis à disposition aujourd'hui pour les femmes présentant une anémie du post-partum.

1. Le métabolisme du fer

1.1. Biochimie

1.1.1. Qu'est ce que le fer ?

Le fer est un oligoélément de masse atomique 56. C'est un des principaux sels minéraux contenus dans l'alimentation. Il se décline en cation divalent : fer ferreux Fe^{2+} et en cation trivalent : fer ferrique Fe^{3+} . (1)

Sa faible concentration dans la matière vivante est indispensable à toute forme de vie sur terre de part ses propriétés de fixation d'oxygène et d'oxydoréduction. (2)

Son rôle essentiel est d'intervenir dans l'érythropoïèse (pour la synthèse des globules rouges), mais une carence en celui-ci peut-être source de diminution des performances physiques, intellectuelles, mais aussi de diminution de résistance aux infections, et d'anomalies des épithéliums ou des phanères. Il faut donc considérer sa place majeure dans l'organisme. (1)

1.1.2. Besoins en fer de l'organisme

1.1.2.1. *Pool total*

L'organisme d'un adulte sain contient en moyenne 3 à 4g de fer (50mg/kg). Ce pool est reparti en fonction de sa structure et de ses fonctions dans l'organisme, à des quantités différentes. (1) (3)

1.1.2.2. *Apports*

Les apports nutritionnels conseillés en fer pour satisfaire la couverture des besoins de la majorité de la population française est de 11 mg par jour pour les femmes contre 8 mg par jour pour les hommes. (2)

Seul 10% de l'apport en fer est héminique, et 90% non-héminique. La quantité de fer réellement absorbée est donc de 1 à 2 milligrammes, quantité suffisante pour satisfaire les besoins quotidiens d'un adulte sain. Mais cette quantité ne suffit pas pour les femmes enceintes, les adolescents ou les femmes qui ont des règles abondantes. (4)

Les teneurs en fer varient en fonction des aliments. (2) On le retrouve principalement dans la viande, le poisson, les légumes secs, les fruits, les légumes ; les aliments les plus riches sont les abats. (1)

Aliments	Teneur en fer (mg/100g)
Pomme	0,3
Orange	0,4
Brocolis	1,1
Lentilles	8,6
Epinards	3,1
Tomate	0,6
Maïs	1,4
Pain	0,7
Chocolat	1,4
Vin	0,3 à 5
Beurre	0,2
Œuf	1,3
Lait de vache pasteurisé	0,04
Lait maternel	0,05
Camembert	0,5
Côte de bœuf	3,1
Foie de bœuf	6,5
Foie de veau	15
Foie de porc	19
Carpe	1
Hareng	1,1
Maquereau	1

Tableau 1 . Teneur en fer (mg) pour 100g de produits comestibles courants. (2)

1.1.2.3. Besoins

Les besoins en fer de l'organisme sont nécessaires pour compenser les pertes. Le fer est recyclé pour sa majeure partie. Le fer est très faiblement éliminé, de l'ordre de 1 à 2 mg par jour.

On distingue les pertes régulières :

Par la bile : 0,25 mg par jour

Par les cellules desquamées et les globules rouges : 0,3 à 0,5 mg par jour

Par les pertes urinaires et cutanées : 0,1 à 0,5 mg par jour. Les pertes urinaires sont négligeables car le fer ne franchit pas la barrière glomérulaire lié à la transferrine.

Et les pertes épisodiques :

Par les menstruations : 0,5 à 2 mg par jour (les dispositifs intra-utérins augmentent les pertes)

Par la sécrétion lactée : 0,5 à 1,5 mg par jour. (5)

Ce tableau résume les besoins journaliers en fer en fonction des situations :

Homme	0,5 à 1,5 mg
Femme ménopausée	0,5 à 1,5 mg
Femme non ménopausée	0,7 à 2,0 mg
Femme enceinte	2,0 à 4,8 mg
Adolescent	2,0 à 4,8 mg

Tableau 2 . Besoins quotidiens en fer (4)

1.1.3. Rôle du fer dans l'organisme (rôles fonctionnels)

Le rôle essentiel du fer est d'assurer le transport de l'oxygène des poumons aux organes, catalyser des réactions de transfert d'électrons, de fixation d'azote ou de synthétiser l'ADN. Il existe sous deux états d'oxydation en solution : le fer ferreux Fe^{2+} et le fer ferrique Fe^{3+} . À pH physiologique, il est faiblement soluble, surtout sous forme Fe^{3+} . Il sera donc toujours associé à des protéines pour le transport, le stockage, ainsi que pour traverser les membranes biologiques. (2)

Le pool total (environ 4g de fer pour un adulte) se répartit en fer héminique à l'état ferreux (Fe^{2+}), et en fer non-héminique à l'état ferrique (Fe^{3+}). (1)

1.1.3.1. Fer héminique

Le fer héminique, sous forme Fe^{2+} , entre dans la composition de :

- L'hémoglobine pour environ 62,5% du fer total (soit environ 2,5g), la myoglobine pour 7,5% du fer total (soit environ 0,3g). Il est présent sous forme d'hème, lié aux quatre noyaux pyrroles d'une molécule de protoporphyrine IX (pigment rouge du sang et des muscles). Ce fer est métaboliquement actif, il est dit fonctionnel. Il est impliqué dans les mécanismes de liaison de l'oxygène et des gaz respiratoires entre les poumons et les cellules. (4)
- Des enzymes respiratoires cellulaires (en tant que groupement prosthétique ou co-substrat) telles que cytochromes, oxydases, peroxydases, catalases, enzymes du cycle de Krebs pour 0,01g du fer total. (1)

Ce fer participe à la production d'énergie au cours du métabolisme oxydatif. Il assure le transfert d'électrons dans la chaîne respiratoire et participe, par oxydoréduction, à l'inactivation et l'élimination des radicaux libres. (5)

Il est apporté dans l'alimentation par les tissus animaux, tels que les viandes, les poissons, les fruits de mer. Environ 20 à 25% du fer héminique est absorbé. (5)

Le fer héminique a donc un rôle essentiel dans l'érythropoïèse (hémoglobine), ainsi que dans le transport d'oxygène et des gaz respiratoires (myoglobine). (5)

1.1.3.2. Fer non-héminique

Le fer non héminique, sous forme Fe^{3+} , est utilisé pour :

- Les réserves : 25% du fer total (soit 1g) est inclus dans la ferritine et l'hémosidérine.
- Le fer de transport: 0,004g du fer total est lié à la transferrine ou contenu dans les liquides extracellulaires. Il sert ainsi de réservoir transitoire pour le fer échangeable. (1)

Il participe au transport des électrons au niveau des mitochondries et contribue à la synthèse de l'ADN, au fonctionnement du système immunitaire et à la défense contre les infections. (5)

On le retrouve dans l'alimentation d'origine végétale (céréales, fruits, légumes secs), mais seul 5% à 10% est absorbé. (5)

- Hémoglobine	2500 mg ($\approx 62,5\%$)	FER
- Myoglobine et diverses enzymes (cytochromes, oxydases, peroxydases, catalases, enzymes du cycle de Krebs...)	300 mg ($\approx 7,5\%$)	HEMINIQUE (Fe^{2+})
- Fer des réserves (ferritine, hémosidérine)	1000 mg ($\approx 25\%$)	FER
- Fer plasmatique lié à la transferrine et fer des liquides extracellulaires	3-4 mg	NON HEMINIQUE (Fe^{3+})
TOTAL	$\approx 4\text{ g}$	

Tableau 3 . Répartition du fer (6)

1.1.4. Absorption

Un régime journalier contient environ 13 à 18 mg de fer, dont seuls 1 à 2 mg seront absorbés. En effet, le taux d'absorption est d'environ 10%. (6)

Les entrées compensent les pertes pour que la balance reste toujours équilibrée. L'organisme n'absorbe que la quantité de fer dont il a besoin.

Le principal lieu d'absorption est le duodénum, et faiblement le jéjunum. Elle se fait par transport actif sous forme d'ions ferreux Fe^{2+} , à pH acide. (6)

On distingue l'absorption du fer héminique (taux d'extraction de 20-25%) du fer non-héminique (taux d'extraction de 5-10%).

Le fer non héminique ne peut-être absorbé que par les entérocytes matures au sommet des villosités duodénales qui expriment les protéines nécessaires à son absorption. Il est absorbé au niveau apical des enterocytes, puis transféré au pôle basolatéral et exporté vers le plasma. La réduction du fer Fe^{3+} en Fe^{2+} et son maintien à l'état réduit est assuré par des couples cystine/cystéine, cuivre Cu^{2+}/Cu^+ , acide ascorbique/acide déshydroascorbique et surtout par une cytochrome b membranaire de la bordure en brosse au niveau du duodénum appelée ferriréductase (DcytB). (5) (7)

Il est ensuite transporté dans la cellule par une protéine Nramp2/DMT1 exprimée à la membrane apicale des entérocytes. On l'appelle aussi Transporteur des Métaux Divalents (DMT). (6) Une partie est libérée directement dans la circulation au pôle basolatéral par la ferroportine où il s'unit à la transferrine (après avoir été oxydé en Fe^{3+}). L'autre partie est mise en réserve dans la muqueuse intestinale sous forme de ferritine. (4)

Le fer héminique, présent dans les viandes rouges par exemple, est mieux absorbé. Il utilise la voie d'absorption de l'hème. Il est libéré suite à l'absorption du noyau dans la muqueuse intestinale. Il échappe donc à la précipitation dans la lumière intestinale. (4)

1.1.5. Régulation

L'organisme a du mal à absorber le fer de l'environnement malgré son abondance. Il doit donc conserver et recycler son propre fer entre les sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle osseuse) et de stockage (foie, rate), ainsi qu'entre les différents compartiments cellulaires. (2) . Le fer actif provient de la récupération du fer hémoglobinique, du fer exogène alimentaire et si nécessaire du fer des réserves. (1)

La régulation se fait donc uniquement au niveau de l'absorption intestinale du fer, car il n'existe aucun moyen pour l'organisme d'éliminer le fer absorbé en excès. (6) Il y aura augmentation de l'absorption lorsque l'organisme sera en situation d'hypoxie, d'épuisement des réserves ou d'augmentation de l'activité érythropoïétique. On peut observer une augmentation de l'absorption jusqu'à 10 fois plus importante. (4)

Les macrophages vont permettre le recyclage du fer de l'organisme. En effet, ils phagocytent les globules rouges sénescents (au bout de 120 jours de circulation dans l'organisme). Il y aura ainsi dégradation de l'hème par l'hème oxygénase qui libère du CO, du fer et de la bilirubine. Cette importante source de fer (20 à 25 mg/jour) sera recyclée vers le plasma, mais contribuera aussi à l'apport de fer pour le macrophage lui-même. (2) Ainsi s'expliquent les faibles besoins journaliers en fer, de l'ordre de 1 mg.

La synthèse d'un certain nombre de protéines impliquées dans le stockage, le transport et l'utilisation du fer est régulée par le fer intracellulaire.

Mais le régulateur principal de l'homéostasie du fer reste l'hepcidine, peptide découvert en 2001. Cette hormone est synthétisée par le foie. Sa synthèse est augmentée lorsque le taux de fer plasmatique est élevé. (6) Elle est hyposidéremiante : elle réduit la quantité de fer dans la circulation en empêchant sa sortie des cellules par fixation à la ferroportine (entérocytes et macrophages surtout). À l'inverse, le déficit en hepcidine entraîne une augmentation de l'absorption intestinale du fer et un efflux du fer des macrophages. La surcharge en fer et l'inflammation stimulent la production du gène de l'hepcidine. Au contraire, la carence en fer, l'hypoxie, les saignements, l'hémolyse et la diminution de l'érythropoïèse diminuent son expression. (6)

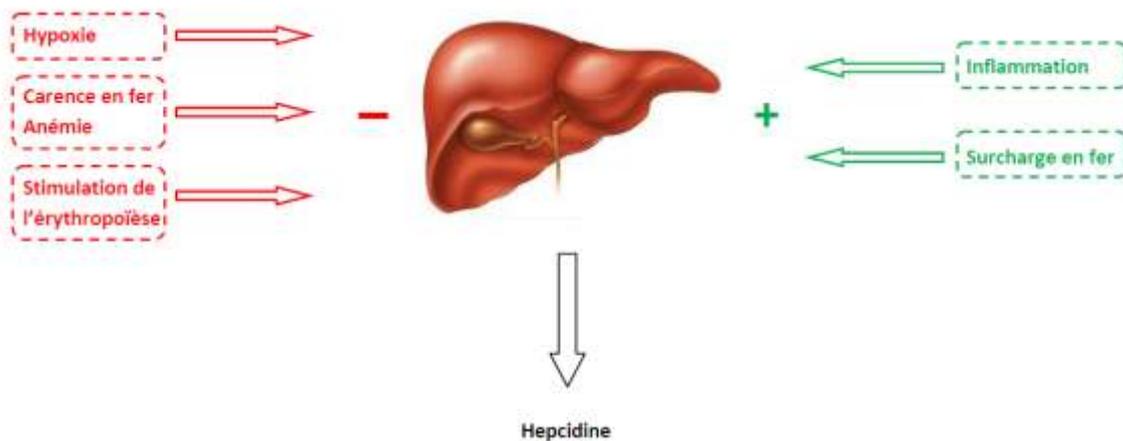


Figure 2 . Représentation schématique des voies de régulation de l'expression de l'hepcidine

La régulation globale de l'absorption du fer est complexe et mal comprise, bien qu'il semble que l'hepcidine joue un rôle clé. La régulation a lieu au niveau de l'entérocyte, où l'absorption de fer est bloquée par l'hepcidine qui internalise la ferroportine lorsqu'une quantité suffisante de fer a été capturée. (8) La régulation semble également répondre au besoin global en fer de l'érythropoïèse. (6)

1.1.6. Transport

Le fer circule dans l'organisme lié à la transferrine (molécule bilobée). Une molécule peut fixer deux atomes de fer sous forme ferrique (Fe^{3+}). (6)

La transferrine a une très grande affinité pour le fer, et nécessite la présence d'un ion carbonate ou bicarbonate. A l'état physiologique, la saturation de la transferrine est de l'ordre de 30%. (2)

La synthèse de la transferrine a lieu dans l'hépatocyte, et minoritairement dans les macrophages de la moelle osseuse et de la rate. Elle est inversement proportionnelle au contenu en ferritine des hépatocytes (donc de la réserve en fer de l'organisme). Plus les hépatocytes contiennent des molécules de ferritine, moins il y aura de synthèse de transferrine. (4)

La transferrine se fixe lors de sa circulation sur un récepteur membranaire spécifique (RTf) présent à la surface des cellules en nombre variable (un réticulocyte peut contenir jusqu'à un million de RTf à sa surface). Le nombre de RTf est le principal élément régulateur du taux de captation du fer par les érythroblastes. Une vésicule d'endocytose se forme, il y a internalisation du complexe. L'acidification progressive de l'endosome et la réduction du fer entraîne la dissociation du fer de sa liaison à la transferrine. Le Fe^{2+} est ainsi transporté vers le cytoplasme par un transporteur (Nramp2/DMT1). La transferrine reste fixée sur son récepteur à pH acide et se retrouve recyclée vers le plasma par fusion endosome/membrane plasmatisque. (2) On peut compter 10 à 20 cycles par jour en conditions normales. (6)

80% du fer transporté par la transferrine sont transférés aux érythroblastes de la moelle osseuse pour la fabrication des hématies. (1)

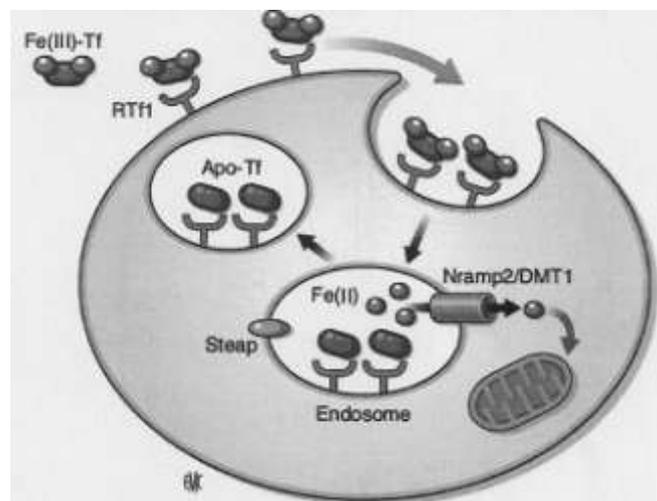


Figure 3 . Voie d'acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse (2)

Ces RTf peuvent être tronqués pendant leur métabolisme. Ils sont ainsi capables de passer dans le plasma. On les appelle récepteurs solubles de la transferrine (RsTf). Cette forme mesurable reflète l'activité proliférative de la moelle. (1)

Lorsque la capacité de fixation de la transferrine est saturée (ce qui est rare), du fer sous forme libre peut apparaître dans le sérum. Il pénètre facilement dans les cellules, notamment dans le cœur et le foie, par diffusion passive facilitée. Il peut ainsi être à l'origine de dommages cellulaires importants par surcharge tissulaire. (2)

1.1.7. Utilisation

La mitochondrie est un compartiment important d'utilisation du fer (voir le compartiment principal pour certaines cellules comme les précurseurs de l'érythropoïèse dans la moelle osseuse). Le fer intramitochondrial est utilisé pour la synthèse de l'hème et l'assemblage des centres fer-soufre. (2)

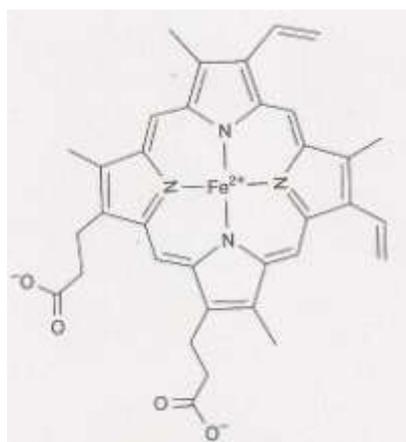


Figure 4 . Hème (9)

Le fer entre dans la mitochondrie depuis le cytosol vers la matrice mitochondriale par un transporteur spécifique : la mitoferrine. La synthèse de l'hème comporte plusieurs étapes, mitochondriales et cytosoliques. Le fer est incorporé à la dernière étape dans la molécule de protoporphyrine IX sous forme ferreux. L'hème ainsi formé est exporté vers le cytosol. (2)

La destruction des globules rouges sénescents doit être compensée par l'érythropoïèse, qui doit produire 200 milliards de globules rouges par jour. Il faut donc 20 à 25 mg de fer pour assurer la synthèse d'hème et la formation de 7g d'hémoglobine quotidiens dans ces nouveaux globules rouges. Cette érythropoïèse sera régulée en fonction des taux d'érythropoïétine et de la disponibilité du fer plasmatique. (2)

De plus, le fer est utilisé pour l'assemblage des centres fer-soufre. Ces cofacteurs sont impliqués dans les transports d'électrons et sont présents dans la mitochondrie, le cytosol et le noyau. (2)

1.1.8. Réserves

Le fer est mis en réserve dans les tissus sous forme de ferritine et d'hémosidérine. Ces formes représentent 35% du fer total. (1)

1.1.8.1. Ferritine

La ferritine représente la forme soluble de réserve du fer. Elle permet de séquestrer le fer sous forme rapidement disponible, non réactive, et de constituer des réserves à long terme. On distingue la ferritine tissulaire de la ferritine plasmatique.

- Ferritine tissulaire

Elle est localisée principalement dans les cellules du système réticulo-histiocytaire, surtout dans le foie et la rate, et plus faiblement dans la moelle osseuse. On la retrouve également dans le cœur, le rein, le pancréas, le placenta, les testicules, et les muscles squelettiques.

Elle est composée d'une coquille protéique creuse que l'on appelle apoferritine, et d'un noyau de fer ferrique (qui peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer). En moyenne, les ferritines tissulaires sont utilisées à plus de la moitié de leur capacité, pour permettre en cas de surdosage de protéger l'organisme. (6)

L'apoferritine est composée de 24 sous unités peptidiques (assemblage variable de deux sous-unités H et L) disposées en étoile et séparées de canaux pour permettre l'entrée et la sortie du fer. La sous unité H oxyde le fer ferreux en fer ferrique nécessaire pour capter le fer par la molécule de ferritine. La sous unité L catalyse la formation du noyau ferrique au sein de la coquille protéique (cette sous unité prédomine dans les tissus impliqués dans la constitution des réserves de fer tels que le foie et la rate). (2)

De même, le fer contenu sera libéré sous forme ferreux.

Le fer des ferritines des macrophages est le premier mobilisé pour rentrer dans l'érythropoïèse. Le fer des hépatocytes ne se mobilise que si ce dernier est épuisé. (1)

La synthèse de l'apoferritine est stimulée par une augmentation de fer dans les cellules du système réticulo-histiocytaire. Dans le sens inverse, la dégradation de la ferritine sera enclenchée quand la protéine aura perdu son contenu en fer. (4)

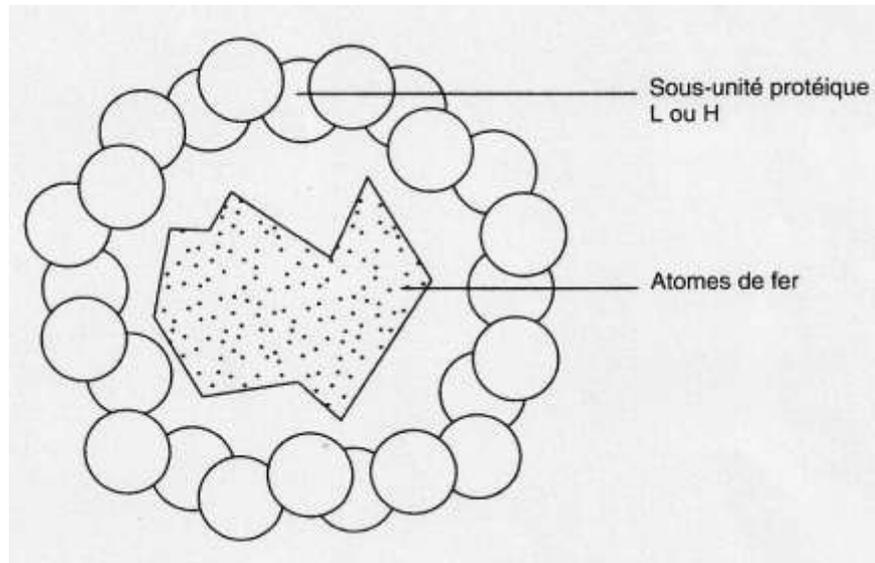


Figure 5 . Schéma de la molécule de ferritine (1)

- Ferritine plasmatique

On la retrouve dans le plasma à l'état de traces (20 à 200 μ g/l dans les conditions normales).

On distingue la ferritine glycosylée (fixation d'une partie glucidique sur la molécule lors de la sécrétion), pauvre en fer. Elle représente 70 à 80 % de la ferritine plasmatique. Elle est sécrétée par les macrophages et les hépatocytes. (1)

En revanche, certaines molécules de ferritine ne sont pas glycosylées. Elles sont riches en fer et seraient dues à une libération passive par les cellules âgées ou endommagées. (2)

Il est important de retenir que le taux de ferritine plasmatique est un reflet des réserves tissulaires en fer. En effet, la synthèse de ferritine plasmatique est régulée au niveau post-transcriptionnel par le fer. (4)

1.1.8.2. Hémosidérine

Quand la ferritine a une charge en fer supérieure à 25% de sa masse totale, elle précipite. Les agrégats de ferritine dénaturée prennent le nom d'hémosidérine. Le fer contenu dans l'hémosidérine est moins facilement mobilisable pour la synthèse de l'hémoglobine que celui de la ferritine. (4) Elle se trouve, comme la ferritine, dans les macrophages et dans les hépatocytes.

1.1.9. Dosage et normes des différents marqueurs du fer

1.1.9.1. Numération des hématies

Cet examen permet de compter le nombre de globules rouges (GR) dans un volume déterminé et une dilution connue.

Cette mesure est exprimée en 10^{12} GR / l. (10)

Les valeurs de référence sont de 4,2 à 5,5 x 10^{12} GR/L pour les hommes
 4 à 5 x 10^{12} GR/L pour les femmes

1.1.9.2. Hémoglobine

Le dosage de l'hémoglobine plasmatique est réalisé après lyse des globules rouges par la méthode de Drabkin. La densité optique de la solution est mesurée par spectrophotométrie.

Le dosage de l'hémoglobine est le seul paramètre qui permet d'apprécier une anémie de façon fiable. On parle d'anémie chez l'homme ou la femme quand Hb < 11g/dl.

Cette mesure est exprimée en g/dl. (10)

Les valeurs de référence sont de 14 à 17,5 g/dl pour les hommes
 12,5 à 15,5 g/dl pour les femmes (11)

1.1.9.3. Hématocrite

L'hématocrite permet d'apprécier la masse des globules rouges. En effet, la masse sanguine totale ne varie pas en cas d'hypovolémie ou d'hémodilution. La détermination de l'hématocrite se fait par centrifugation du sang.

Il est exprimé en %. (10)

Les valeurs de référence sont de 42 à 54% pour les hommes

37 à 47% pour les femmes

Les constantes érythrocytaires telles que VGM, CCMH et TCMH sont calculées à partir de la numération des hématies, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. Elles permettent de caractériser les anémies en fonction du volume des hématies circulantes et de leur teneur en hémoglobine. (10)

1.1.9.4. VGM

Le volume globulaire moyen est le rapport entre l'hématocrite et le nombre de GR. Il est exprimé en femtolitre (fL). Il représente le volume moyen des hématies. (10)

$$VGM = \frac{Ht}{GR} \times 10$$

Équation 1 . Calcul du Volume Globulaire Moyen (exprimé en fL)

Les valeurs de référence sont de 80 à 100 fL = μm^3 . (12)

L'augmentation du VGM traduit une macrocytose (volume des hématies augmenté), sa diminution une microcytose (si VGM < 80 fL). (13)

1.1.9.5. TCMH

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine est le rapport entre l'hémoglobine et le nombre de globules rouges. Elle est exprimée en picogramme (pg). Elle représente la quantité d'hémoglobine contenue dans une hématie. (10)

$$TCMH = \frac{Hb}{GR} \times 10$$

Équation 2 . Calcul de la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (exprimée en pg)

Les valeurs de référence sont de 27 à 32 pg.

1.1.9.6. CCMH

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine est le rapport entre l'hémoglobine et l'hématocrite. Elle est exprimée en g/dl. Elle représente le pourcentage d'hémoglobine renfermé dans la masse globulaire, c'est-à-dire le poids d'hémoglobine (en gramme) contenu dans 100ml d'hématies. (10)

Les valeurs de référence sont de 32 à 36 g/dl.

La diminution de la TCMH ou de la CCMH traduit une hypochromie. Il faudra donc suspecter un déficit de la synthèse en hémoglobine, par carence en fer par exemple.

1.1.9.8. Ferritinémie

Cet examen permet le dosage de la ferritine plasmatique. Elle est l'image des réserves en fer de l'organisme. Elle doit être interprétée en fonction de l'âge et du sexe du patient. (4)

Elle permet de diagnostiquer des états de carence ou de surcharge en fer, suivre des traitements substitutifs, ou déplétifs en cas de surcharge. (14)

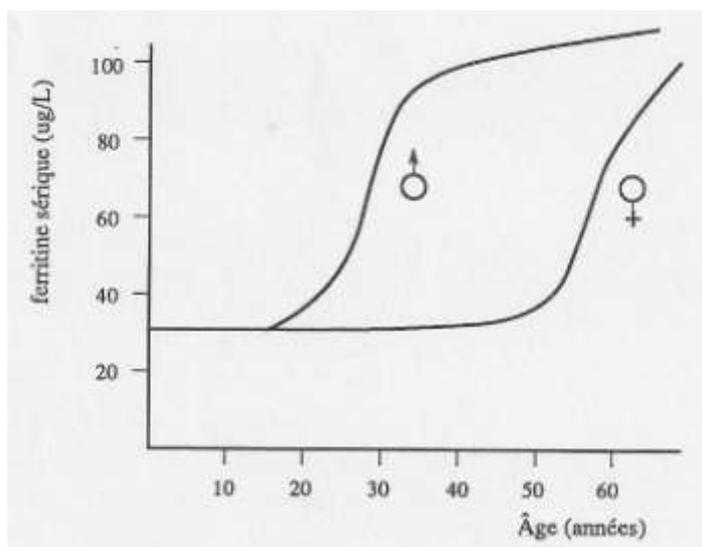


Figure 6 . Variations de la ferritinémie en fonction de l'âge et du sexe (4)

Les valeurs de référence sont : Homme : 80 à 250 $\mu\text{g/l}$
Femme : 50 à 120 $\mu\text{g/l}$ (14)

Une concentration de 100 $\mu\text{g/l}$ de ferritine sérique représente environ 1g de réserve en fer. (15)

Une hypoferritinémie signifie toujours une carence martiale. C'est le signe le plus précoce en cas de manque de fer, avant l'hyposidérémie ou le retentissement érythropoïétique. (14) De plus, c'est un signe particulièrement sensible car il n'existe pas d'autre pathologie induisant une hypoferritinémie.

Il est aussi le dernier marqueur à revenir à la normale en cas de thérapie substitutive, il sera donc à doser lors du contrôle ultime des réserves en fer. (2)

1.1.9.11. Capacité totale de fixation de la transferrine

Cet examen consiste à mesurer la quantité maximale de fer que peut transporter la transferrine. C'est un dosage fonctionnel de la transferrine. En ajoutant un excès de fer, on sature complètement la transferrine. Le fer non fixé est retiré de l'échantillon. On dose à nouveau le fer de l'échantillon. On obtient la capacité totale de fixation de la transferrine CTF.

Avec le dosage de la transferrine, on peut facilement la calculer plus précisément, en sachant que le poids moléculaire de la transferrine est de 80 000 et que chaque molécule transporte 2 atomes de fer.

$$CTF (\mu\text{mol/l}) = \left(\frac{10^6}{80\,000} \right) \times 2 \times \text{transferrine (g/l)}$$

Soit

$$CTF = X \text{ g de transferrine} \times 25$$

Équation 4 . Calcul de la Capacité Totale de Fixation (exprimée en $\mu\text{mol/l}$)

Les valeurs de référence sont de 60 à 95 $\mu\text{mol/l}$. (14)

1.1.9.12. Capacité latente de fixation

Ce calcul permet de connaître la quantité de fer nécessaire pour atteindre la saturation totale du sérum.

$$\text{Soit } CLF = CTF - \text{Fer sérique}$$

Équation 5 . Calcul de la Capacité Latente de Fixation (exprimée en $\mu\text{mol/l}$) (1)

Les valeurs de référence sont de 25 à 50 $\mu\text{mol/l}$.

1.1.9.13. Coefficient de saturation

Ce calcul permet de connaître le taux de saturation de la transferrine dans l'organisme.

Il correspond à :

$$CS = \left(\frac{\text{Fer sérique}}{CTF} \right) \times 100$$

Équation 6 . Calcul du Coefficient de Saturation (exprimé en %)

Les valeurs de référence sont de 20 à 40%. (11)

Des taux dépassant 50% chez la femme et 55% chez l'homme sont de bons indicateurs de surcharge en fer. (2)

Une saturation inférieure à 20% montre qu'il existe un défaut d'approvisionnement en fer de la moelle osseuse. (15)

1.2.Cas particulier de la grossesse

1.2.1. Besoins en fer pendant la grossesse

Chez la femme, les pertes moyennes de fer sont estimées à 0,8 – 0,9 mg par jour. Il faut ajouter à cela les pertes menstruelles, qui étalées sur tout le cycle représentent en moyenne 0,5mg par jour. L'apport en fer recommandé est donc de l'ordre de 1,5 à 2 mg par jour (soit environ 15mg de fer dans l'alimentation). (17)

On estime les réserves en fer de l'organisme maternel à environ 500 mg sans carence préalable. (3)

La grossesse accroît les besoins en fer. En effet, on observe une stimulation physiologique de l'érythropoïèse lors de la grossesse. De plus, la constitution des tissus placentaires et fœtaux représente un prélèvement considérable sur les réserves de fer maternelles. En effet, le transfert au fœtus représente environ 290 mg (75 mg/kg chez le nouveau-né à terme) (18), l'incorporation dans le cordon et le placenta 25 mg, l'expansion de la masse érythrocytaire 500 mg et les pertes physiologiques habituelles (bile, desquamation cutanéomuqueuse, selles, sueur) de 0,8 à 1mg par jour soit environ 240mg pour la totalité de la grossesse. (3) (19)

Il faut environ 1 g de fer pour faire face à toutes ces dépenses. L'épuisement des réserves en fer est donc une étape physiologique normale de la grossesse. Mais il ne faut pas oublier que l'absence de règles représente une épargne non négligeable, et que l'augmentation de la masse érythrocytaire sert en grande partie à reconstituer les réserves lors de la diminution de celle-ci suite à la naissance. Le coût réel de la grossesse serait donc en définitive de 850 mg. (17) (4)

Cependant, ces besoins en fer ne sont pas répartis de façon identique tout au long de la grossesse. Au cours du premier trimestre, les besoins sont faibles, liés uniquement aux déperditions physiologiques. Ce n'est qu'à la fin du premier trimestre qu'augmente l'activité érythropoïétique, et les réserves en fer du fœtus et du placenta se constituent essentiellement au cours du dernier trimestre. Les besoins sont donc surtout élevés au cours des 6 derniers mois. La quantité de fer apportée par l'alimentation nécessaire à la couverture des besoins réels (4 à 5mg par jour) doit donc être de 25 à 50 mg par jour pendant les six derniers mois de la grossesse. (19)

	1 ^{er} trimestre	2 ^e trimestre	3 ^e trimestre	Total
Augmentation de la masse érythrocytaire	-	250	250	500
Fer fœtal	-	60	230	290
Fer du placenta	-	-	25	25
Déperditions physiologiques	80	80	80	240
Total	80	390	585	1055

Tableau 4 . Besoins en fer au cours de la grossesse (exprimés en milligrammes) (19)

1.2.2. Hémodilution physiologique

Une des modifications les plus précoces chez la femme enceinte est l'expansion du compartiment sanguin. En moyenne, le volume plasmatique augmente de 30 à 45%, et passe donc de 2200 ml à 3200 ml. Cette augmentation du volume sanguin se fait essentiellement par l'expansion des liquides intravasculaires, et plus faiblement des protéines circulantes et des globules rouges. Cette expansion est d'autant plus importante que le poids et le nombre de fœtus est élevé. (20) Elle permet de maintenir une homéostasie normale et une adaptation hémodynamique aux pertes sanguines de l'accouchement. Néanmoins, en cas de taux d'hémoglobine très faible, les hémorragies de l'accouchement ou du post-partum peuvent-être très mal tolérées. (3)

Seulement, l'expansion du volume plasmatique et de la masse érythrocytaire ne sont pas synchrones. Le volume plasmatique augmente régulièrement dès les premières semaines de la grossesse puis se stabilise jusqu'à la fin de la grossesse (+30 à 45%). En revanche, l'augmentation du volume globulaire total est retardée et proportionnellement moins importante (+20 à 25%). (20)

Il en résulte une hémodilution physiologique, qui se marque par une baisse du taux d'hémoglobine et des protéines plasmatiques. (17)

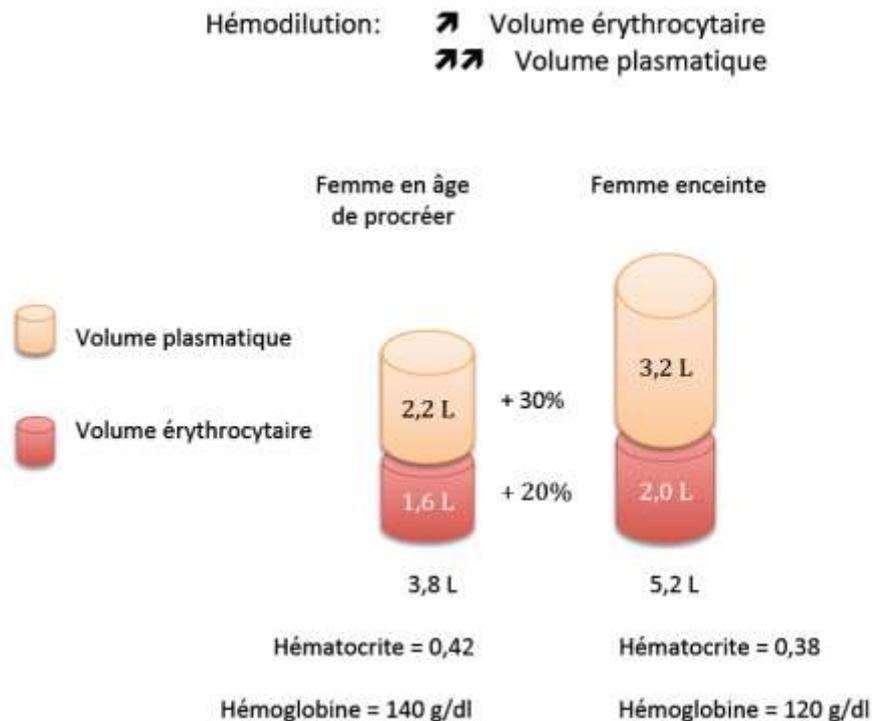


Figure 7 . Hémodilution de la grossesse (20)

Il a fallu ainsi redéfinir les valeurs de référence du taux d'hémoglobine chez les femmes enceintes.

Il est donc admis aujourd'hui qu'une femme enceinte présente une anémie si son taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl au premier et troisième trimestre, et inférieur à 10,5 g/dl au deuxième trimestre. (17)

De plus, la ferritinémie doit-être inférieure à 12 µg/l, valeur qui correspond à l'épuisement des réserves de fer.

En revanche, les constantes érythrocytaires utilisées pour caractériser une anémie telles que VGM, CCMH et TCMH restent valables au cours de la grossesse. (20)

1.2.3. Régulation

La biodisponibilité du fer s'accroît au cours de la grossesse, parallèlement à la diminution des réserves. On estime que l'augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer héminique et minéral passe de 10 à 40% en fin de grossesse (augmentation à partir de 20 semaines d'aménorrhée). (3)

Cette régulation est la conséquence physiologique de cet état. Elle est suffisante pour satisfaire les besoins supplémentaires en fer de la grossesse si les apports alimentaires sont suffisants, sans exclure d'aliment d'origine animale, lorsque l'état des réserves en fer est correct avant de débiter la grossesse. (17)

L'état initial des réserves en fer, c'est-à-dire avant la grossesse, est le facteur déterminant de l'intensité du risque de carence au cours de la grossesse. (19)

On remarque que les femmes en période d'activité génitale ont de faibles réserves en fer. Des études mettent en évidence chez des femmes françaises ou de pays industrialisés en âge de procréer des valeurs moyennes de ferritine sérique variant de 22 à 34 µg/l, ce qui correspond à des niveaux de réserve en fer de 220 à 340mg. (19)

1.2.4. Epuisement des réserves et conséquences

Le fer, même s'il est présent en très faible quantité dans l'organisme, joue un rôle essentiel dans de nombreuses fonctions métaboliques. Il intervient pour l'hématopoïèse, mais aussi dans la synthèse de la myoglobine et de nombreuses enzymes participant au métabolisme oxydatif. Une carence en fer peut avoir un rôle très important dans la pathologie de l'anémie. (19)

L'anémie ferriprive liée à un défaut d'apport nutritionnel est souvent bien tolérée, car l'anémie s'installe progressivement, laissant le temps à l'organisme de mettre en place des mécanismes d'adaptation. (3)

La diminution de la synthèse de la myoglobine entraîne une fatigabilité et une diminution de la capacité physique à l'effort. Pour ce qui est de l'hémoglobine, une diminution de sa synthèse provoque une altération des capacités de transport de l'oxygène vers les tissus cibles. On peut observer chez la mère des vertiges orthostatiques, une dyspnée d'effort avec tachycardie réactionnelle, ainsi qu'une pâleur cutanéomuqueuse. L'activité de certaines peroxydases contenues dans les leucocytes peut-être diminuée par carence en fer, et entraîner une moindre résistance aux infections.

D'autres déficits enzymatiques peuvent être la source d'atteintes tissulaires multiples au niveau de la peau, des phanères et des muqueuses. Enfin, la déficience en fer peut avoir des conséquences sur les capacités d'attention et de concentration. (19)

Un hémogramme est proposé aux femmes enceintes systématiquement au sixième mois de la grossesse. Ainsi, on peut détecter une anémie, et la prendre en charge le plus rapidement possible. En effet, les parturientes anémiques ont une mauvaise tolérance aux hémorragies de la délivrance et aux interventions chirurgicales. (20) Cette numération de la formule sanguine est le seul examen obligatoire qui permet de dépister une anémie.

Une anémie par carence en fer préexistante ou se manifestant en début de grossesse augmente les risques d'accouchement prématuré et de naissance d'un enfant de faible poids. Le retentissement fœtal est d'autant plus important que l'anémie maternelle est présente tôt. Elle doit donc être prise en charge le plus tôt possible et corrigée. (3) (19) (20)

2. L'anémie du post-partum

2.1. Les différentes anémies

Une anémie se définit par une diminution de la quantité d'hémoglobine circulante. (21). On distingue plusieurs étiologies, et donc plusieurs formes d'anémies. Elles s'observent chez 2% des femmes en âge de procréer pour passer à 15% dans le 3^e trimestre de la grossesse dans les pays industrialisés et sont les anomalies hématologiques les plus fréquentes. (18) (20) Elles peuvent être responsables de complications obstétricales. Mais au-delà du côté médical, l'incidence peut-être socio-économique.

Passons en revue les plus importantes, afin de les différencier lors du diagnostic.

2.1.1. Thalassémie

Les thalassémies (α -thalassémie ou β -thalassémie) sont des anémies qui résultent d'anomalies quantitatives de synthèse des chaînes α ou β de l'hémoglobine (les deux sous-unités qui composent le tétramère hémoglobine). (9)

L'hémoglobine est le composant principal du globule rouge et a pour fonction essentielle de transporter l'oxygène des poumons aux tissus. Elle est formée de quatre molécules d'hèmes contenus dans quatre chaînes de globine. L'hème contient un atome de fer. C'est grâce à elle que l'hémoglobine fixe l'oxygène lors du passage des hématies dans les poumons et le délivre aux tissus. La globine est un ensemble de quatre chaînes, identiques deux à deux, soit α_2 et β_2 pour l'hémoglobine A, qui est le constituant principal de l'hémoglobine chez l'adulte sain.

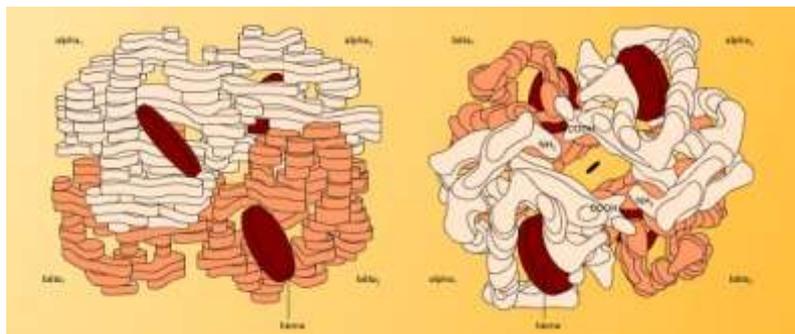


Figure 8 . Schéma de la molécule d'hémoglobine (22)

Les thalassémies sont des maladies génétiques, appelées hémoglobinopathies. Il y a déficit de production d'hémoglobine par les érythrocytes. (2) Elles représentent l'une des pathologies géniques les plus fréquentes et concernent de nombreuses populations asiatiques, africaines, et du pourtour méditerranéen. (23)

Elles sont très microcytaires (le volume des globules rouges est inférieur à la normale, c'est-à-dire 80 fL), et associées à un taux de fer élevé. On les recherche par électrophorèse de l'hémoglobine associée à un bilan martial et inflammatoire systématiquement en début de grossesse chez les femmes dont le taux d'hémoglobine est inférieur à 11g/dl et dont l'origine est étrangère. (20) (24)

Selon les formes, elles peuvent être asymptomatiques, engendrer des retards de croissance intra-utérin, dus à une hypoxie par anémie maternelle, ou encore être incompatibles avec la vie.

Le traitement reposera sur la correction de l'anémie par des transfusions de concentrés globulaires et par l'apport de folates. Un taux d'hémoglobine à 10 g/dl devrait être maintenu tout au long de la gestation. (23)

	Fer sérique	Capacité totale de fixation	Ferritinémie
Carences en fer	Bas	Elevée	Effondrée
Syndrome inflammatoire	Bas	Abaissé	Elevée
Thalassémie	Normal/Elevé	Normale	Normale/Elevée

Tableau 5 . Diagnostic différentiel des anémies microcytaires (13)

2.1.2. Drépanocytose

La drépanocytose est une maladie génétique très fréquente, surtout dans les populations originaires de l'Afrique subsaharienne. Cette maladie est causée par une mutation unique sur le gène de la β -globine, entraînant une synthèse anormale de l'hémoglobine. Les globules rouges sont ainsi déformés (aspect de faux que l'on appelle drépanocyte) et perdent leur élasticité.

Les conséquences de cette maladie sont des occlusions microvasculaires. On retrouve comme manifestations cliniques des crises douloureuses, une anémie, une susceptibilité aux infections et des atteintes organiques diverses. Il existe six formes génétiques de drépanocytose, que l'on ne développera pas. (25)

En cas de grossesse, la fréquence des crises est augmentée. C'est une période à haut risque pour la mère et le fœtus. Il faudra donc assurer un suivi très étroit. Le diagnostic se fera par hémogramme et électrophorèse de l'hémoglobine, pour déterminer la présence d'hémoglobine drépanocytaire S et le type de syndrome drépanocytaire (homozygote ou hétérozygote).



Figure 9 . Hématies falciformes appelées également drépanocytes (26)

2.1.3. Anémie par carence en folates

L'acide folique (vitamine B9 thermolabile) est indispensable à la biosynthèse des acides nucléiques. Une carence en cette vitamine retentit en particulier sur l'hématopoïèse, et augmente l'incidence des défauts de fermeture du tube neural. Les besoins en acide folique sont normalement couverts par une alimentation équilibrée et variée pendant la grossesse (viande et légumes verts).

Le tableau biologique d'une anémie par carence vitaminique, et notamment en folates, présente une macrocytose (VGM supérieur à 100 fL), ainsi qu'une leucopénie, neutropénie et thrombopénie qui traduisent une insuffisance médullaire. C'est une anémie arégénérative (pas d'augmentation de production des réticulocytes par la moelle osseuse). (18)

La diminution des folates sériques est en partie due à l'hémodilution physiologique, mais traduit son catabolisme accru pendant la grossesse. Le degré de carence dépend de l'état des réserves en début de grossesse, mais on estime qu'un tiers des femmes ont un taux de folates érythrocytaires abaissés dès le début de la grossesse. Les facteurs de risque augmentant cette carence sont le tabac, l'alcool, la contraception orale, les traitements antiépileptiques, ou les carences alimentaires majeures ou vomissements répétés.

Les conséquences d'une carence en vitamine B9 peuvent-être un retard de croissance intra-utérin sévère et des malformations lors des premières semaines de gestation (fentes labiales, anomalies de fermeture du tube neural). On préconisera alors pour les femmes à risques une supplémentation en acide folique en prévention primaire dès le désir de grossesse. (20)

On administrera de l'acide folique à dose de 5 à 10 mg/jour per os pendant 4 semaines. Le traitement prophylactique ne sera envisagé que dans les pays pauvres où le régime alimentaire ne fournit pas les apports suffisants. (23)

2.1.4. Anémie inflammatoire

On remarque chez des sujets présentant un syndrome infectieux sévère, un syndrome inflammatoire ou un cancer, qu'une anémie se développe. Elle est normochrome normocytaire, mais peut évoluer vers une anémie hypochrome microcytaire dans les cas les plus extrêmes. (1)

L'anémie inflammatoire, appelée aussi anémie des états chroniques, est caractérisée par une hyposidérémie concomitante à une hyperferritinémie. (4) Le diagnostic est en général facilité par un contexte clinique évocateur, orienté par l'existence de signes biologiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation élevée, CRP, haptoglobine, fibrine qui sont des protéines de l'inflammation ont des taux élevés). (13)

L'anémie inflammatoire est la résultante de plusieurs mécanismes : une insuffisance de l'érythropoïèse secondaire à une diminution de la croissance des précurseurs érythroïdes, une production inadéquate d'érythropoïétine, un raccourcissement de la durée de vie des globules rouges, et enfin, une rétention du fer dans le système réticuloendothélial. (2)

Les étiologies de ces anémies sont les infections chroniques (foyers dentaires, escarres...), les maladies générales (polyarthrite rhumatoïde, vasculites...), mais aussi les lymphomes et les cancers. (13)

L'hyposidérémie de l'inflammation est expliquée par la diminution de la réutilisation du fer de l'hémoglobine.

Dans les états inflammatoires, la synthèse de la ferritine est augmentée (c'est une protéine de l'inflammation). L'hyperferritinémie apparaît 30 heures après le début de l'inflammation, atteint un taux maximum dans la semaine qui suit et se prolonge plusieurs semaines. La synthèse de la transferrine est cependant abaissée.

Pendant la pathologie, les polynucléaires neutrophiles se dégranulent, libérant une protéine, la lactoferrine. Celle-ci possède une grande affinité pour le fer, le déplaçant de la transferrine. Lorsque la lactoferrine est saturée en fer, elle est piégée par les macrophages, où le fer s'accumule sous forme de réserves.

La moelle osseuse est donc privée du fer qui lui est normalement amené par la transferrine. (1) On observe donc un manque d'apport à la moelle osseuse, une diminution

de la livraison du fer à l'érythroblaste nécessaire à la synthèse de l'hème, et un stockage du fer dans les macrophages. (2)

De plus, les récepteurs solubles de la transferrine restent normaux car ils sont indépendants de l'inflammation.

Si au cours de ces syndromes inflammatoires ou infectieux survient une carence en fer, notamment chez la personne âgée, le dosage des RsTf trouve sa principale indication. En effet, sa concentration augmentera en cas de carence martiale accompagnée d'inflammation. Au contraire, sa concentration restera normale en cas de simple inflammation. (Le taux de RsTf augmente en réponse à la carence martiale, mais n'est pas influencé par l'inflammation, l'infection ou les maladies hépatiques). (16)

Enfin, le dosage de l'hepcidine permettra aussi de distinguer une anémie par carence en fer (hepcidine indétectable), d'une anémie inflammatoire (hepcidine élevée). (2) En effet, l'hepcidine est une protéine de la phase aigüe de l'inflammation. Elle se comporte comme une hormone peptidique et joue un rôle central dans la régulation du métabolisme du fer. Elle a pour effet de diminuer le stock de fer disponible pour l'érythropoïèse, par inhibition de la ferroportine et blocage de l'exportation du fer à partir du pool macrophagique. Sa synthèse est très fortement majorée au cours des anémies inflammatoires. (24) Le dosage de l'hepcidine n'est pas encore très facile d'accès aujourd'hui de part sa nouveauté.

	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie ferriprive + Anémie inflammatoire
Hb	Abaissée	Abaissée	Abaissée
Ferritine	Abaissée	Augmentée	Normale ou augmentée
Capacité totale de fixation	Abaissée	Augmentée	Augmentée ou normale
Sidérémie	Abaissée	Abaissée	Abaissée
RsTf	Augmenté	Normal	Augmenté

Tableau 6 . Diagnostic différentiel des anémies inflammatoires et par carence en fer (24)

Le seul traitement efficace est de supprimer la cause de l'inflammation ; un apport de fer est inutile et sans effet. (2)

Pour résumer, voici un arbre décisionnel qui permet de différencier les anémies.

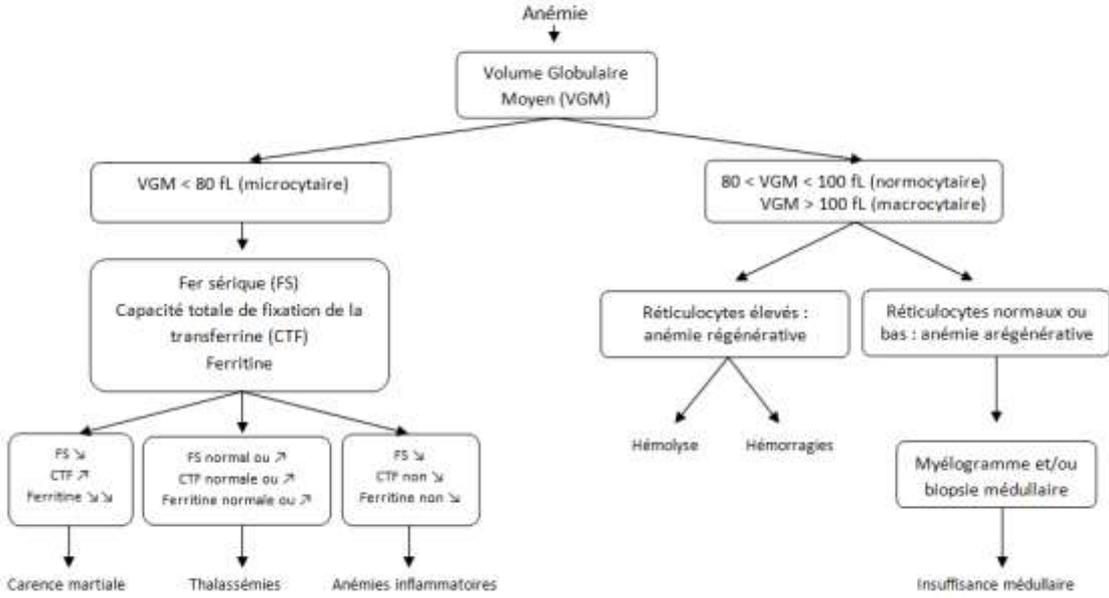


Figure 10 . Etapes du diagnostic des principales anémies (18)

2.2. Anémie du post-partum

2.2.1. Anémie par carence martiale

L'anémie ferriprive, ou par carence martiale (par manque de fer, taux de ferritine sérique inférieur à 30 µg/l), est de loin la cause la plus fréquente d'anémie chez la femme enceinte (plus de 90% des cas). (3) (20) Elle est caractérisée par une microcytose et une baisse de la ferritinémie. (27) L'anémie par carence en fer est une complication fréquente de la grossesse. Sa prévalence est variable en fonction des populations, de l'âge de la femme enceinte, et de la réalisation ou non d'une supplémentation en fer. (3)

Le phénomène initial est une altération de la synthèse de l'hémoglobine, par manque de fer. Le contenu cytoplasmique en hémoglobine est diminué, ce qui retarde l'arrêt des mitoses : le nombre accru des mitoses produit des réticulocytes plus petits : les microcytes. (13)

L'anémie par carence en fer peut se démasquer pendant la grossesse, ou dans le post-partum immédiat. Elle s'installe très lentement et progressivement, souvent sur plusieurs mois. Elle est longtemps bien tolérée. (23)

L'anémie du post-partum est la conséquence directe d'une anémie pendant la grossesse et/ou d'une hémorragie du post-partum. (3) (19)

L'anémie ferriprive du post-partum se définit par un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl ainsi qu'un taux de ferritine sérique inférieur à 12 µg/l dans les 48 premières heures suivant l'accouchement, ou inférieur à 12 g/dl au cours des six semaines suivant l'accouchement.

2.2.2. Epidémiologie

L'anémie du post-partum est la conséquence directe d'une anémie pendant la grossesse et/ou d'une hémorragie du post-partum. (3) (19)

- Carence martiale pendant la grossesse

La prévalence de l'anémie par carence martiale est variable en fonction des populations étudiées, du terme de la grossesse et de la réalisation ou non d'une supplémentation systématique.

En cas de pertes supérieures aux entrées, l'organisme puise dans ses réserves de fer et une carence s'installe. Dans nos régions, il s'agit davantage d'une perte excessive que d'un manque d'apport. (1) Les pays sous-développés sont les plus à risque par déficit en apport et certaines infections. (3)

En France, 23% des femmes en âge de procréer ont des réserves en fer insuffisantes. Leur nombre est bien plus important dans les pays en voie de développement (niveau très bas de surveillance obstétricale et forte mortalité périnatale). (28)

Une étude réalisée dans deux centres hospitaliers français différents en 2005 révèle que 35% des accouchées étaient anémiées après l'accouchement, soit 2 femmes sur 5. Le type d'anémie retrouvé est essentiellement normocytaire (78%), ce qui laisse penser que des saignements importants lors de l'accouchement seraient à l'origine de l'anémie. Dans 19% des cas, le type d'anémie retrouvé est microcytaire, une carence en fer serait donc à l'origine de l'anémie. (29)

Dans les pays industrialisés, l'anémie ferriprive diagnostiquée au troisième trimestre concerne 10 à 20% des femmes non supplémentées, et moins de 5% des femmes supplémentées en fer. Au cours de la première moitié de la grossesse, elle est plus rare (2 à 5% des grossesses), favorisée par la présence de situations à risque de carence préalable (grossesses rapprochées, stock martial faible avant la grossesse, pertes menstruelles importantes...) (3)

Elle est beaucoup plus fréquente (40 à 50%) chez les femmes migrantes issues des pays en voie de développement, en raison de la prévalence élevée de diverses carences nutritionnelles liées au faible niveau socio-économique et de certaines infections endémiques (parasitoses digestives). (3)

- Hémorragie du post-partum

L'hémorragie du post-partum est définie par une perte sanguine supérieure à 500mL dans les 24heures qui suivent la naissance. Elle concerne environ 5% des accouchements. C'est la première cause d'anémie après la naissance. Les hémorragies du post-partum sont la première cause de mortalité maternelle évitable en France (17% des décès maternels en France d'après une étude portant sur les périodes de 1990 à 1994 et de 1995 à 1997). Mais c'est à partir de 1000 ml que la tolérance maternelle se trouve réellement menacée (1% des femmes environ). (30)

L'anémie du post-partum est donc un problème d'ampleur considérable qu'il faut prendre en charge correctement. Sa fréquence pose le problème du diagnostic ou du traitement systématique de toutes les grossesses. (18)

2.2.3. Diagnostic

La carence en fer se diagnostique à l'aide de trois marqueurs importants :

- Le dosage du fer sérique. Il y a hyposidérémie. Mais il ne doit jamais être prescrit isolément.
- Le dosage de la transferrine. On remarque une élévation du taux de transferrine, sa synthèse hépatique étant augmentée par manque de fer. Il en résulte une augmentation du taux d'absorption du fer par l'épithélium duodéal et jéjunal.
- Le dosage de la ferritine sérique. On observe un effondrement du taux sérique de ferritine, qui signe l'épuisement des réserves en fer de l'organisme. (13)

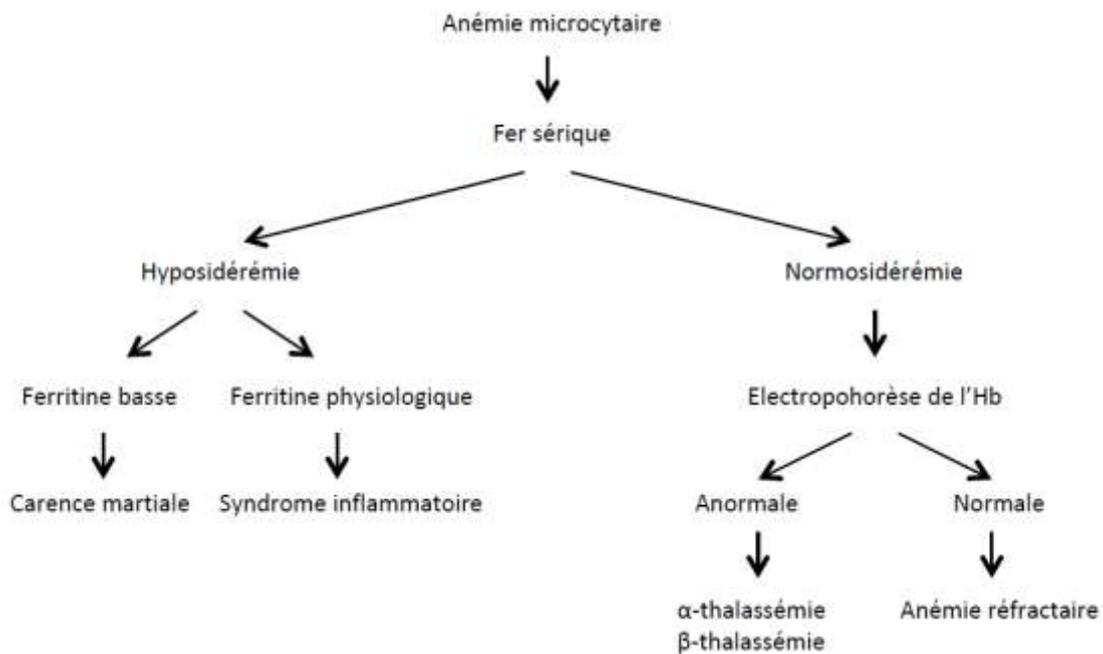


Figure 11 . Anémies microcytaires (31)

La carence s'installe progressivement au fur et à mesure de l'épuisement des réserves. Elle peut s'étaler sur des mois voire des années. L'anémie ne s'installera de façon franche qu'après épuisement total des réserves. On distingue trois phases, chacune avec ses signes biologiques particuliers :

- Carence latente : Les réserves de fer sont entamées mais les besoins de l'organisme sont encore satisfaits. Les taux de fer sérique ainsi que les indices érythrocytaires sont normaux. La baisse prononcée de la ferritine plasmatique est le seul indice sérieux de ce stade. Elle est inférieure à 20 µg/L. (3) Ce taux signe la carence martiale en l'absence d'anémie vraie. (23)
- Carence installée : Les réserves de fer sont épuisées. La ferritinémie est inférieure à 12 µg/L. La sidérémie est diminuée. La transferrine est donc augmentée (synthèse stimulée par diminution de la sidérémie) et désaturée en cas de carence martiale (jusqu'à des valeurs inférieures à 16%). La moelle osseuse n'est plus alimentée convenablement. La morphologie des cellules et les indices érythrocytaires sont encore peu affectés. (4)

- Anémie microcytaire hypochrome : Les réserves de fer sont épuisées depuis un certain temps. La ferritinémie et la sidérémie sont effondrées. L'état des cellules témoigne de la pauvreté de l'approvisionnement de la moelle osseuse. La transferrine et les récepteurs solubles à la transferrine sont augmentés. (4)

En effet, on parle d'anémie car la quantité d'hémoglobine circulante est inférieure aux valeurs de référence :

Homme : 13 à 18 g/dl

Femme et enfant : 12 à 16 g/dl

Nouveau-né : 14 à 20 g/dl

Chez les femmes enceintes, compte tenu de l'hémodilution physiologique, on parlera d'anémie lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11g/dl au premier et troisième trimestre, et inférieur à 10,5 g/dl au deuxième trimestre. L'anémie sera considérée comme légère lorsque les taux d'Hb seront compris entre 9 et 10,5 g/dl, modérée si Hb entre 7 et 9g/dl et sévère si Hb inférieur à 7g/dl. (3)

On parle de microcytose car les globules rouges ont un volume globulaire moyen (VGM) inférieur à la normale ($80 < \text{VGM} < 100 \text{ fL}$), qui peut descendre jusqu'à 50 fl. (2)

Enfin, l'hypochromie est due à la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) inférieure à la normale ($27 < \text{TCMH} < 32 \text{ pg}$), ainsi qu'une CCMH inférieure à 32 g/dl. (1) (2) (20)

Ces anémies sont non-régénératives (pas d'augmentation de production d'érythrocytes par la moelle osseuse), le taux de réticulocytes étant inférieur à 100 000 par mm^3 . La carence martiale s'accompagne très fréquemment d'une hyper-plaquettose. (24)

	Carence latente	Carence installée	Anémie
Ferritine	Abaissée	Très abaissée	Très abaissée
Transferrine ou CTF	N	Augmentée	Augmentée
Coefficient de saturation	N	Abaissé	Très abaissée
Fer sérique	N	N	Abaissé
Hémoglobine	N	N	Abaissée
Microcytose	N	N	Oui
Hypochromie	N	N	Oui

N : normal

Tableau 7 . Evolution biologique au cours de la carence martiale (1)

L'anémie du post-partum est dépistée dans les 48 heures suivant l'accouchement. Ce délai correspond à la restauration d'un équilibre entre les différents compartiments liquidiens de l'organisme. Elle est définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl. (29)

2.2.4. Facteurs de risque

- L'anémie par carence martiale est fréquente. Les facteurs de risque sont :

Déficit d'apport en fer : Alimentation pauvre en fer (précarité socio-économique, femmes issues de pays en voie de développement, régime alimentaire insuffisant en fer animal : végétaliennes qui excluent la consommation de la chair animale ainsi que les œufs, le lait, le miel...)

Absorption intestinale déficiente (maladie intestinale chronique inflammatoire, chélation lors de l'absorption par des antiacides, phosphates, phytates...)

Saignements chroniques : Digestifs chez la personne âgée ou ménopausée (hémorroïdes, hernies hiatales, ulcères gastroduodénaux, varices œsophagiennes, cancers gastro-intestinaux...)

Génitaux pour les femmes fertiles (saignement plus importants avec un dispositif intra-utérin en cuivre), troubles du cycle.

Utilisation intensive du fer : Chez les femmes au cours du dernier trimestre de grossesse ou ayant des grossesses répétées ou gémellaires. Leur stock martial est préalablement insuffisant pour couvrir les besoins de la grossesse.

Au cours de la première année de la vie (réserves en fer faibles et alimentation lactée pauvre en fer).

Dons du sang répétés (plus de trois dons par an peuvent épuiser progressivement les réserves en fer).

Hémodialyse (les examens biologiques fréquents et les pertes au moment de la dialyse peuvent développer une carence martiale). (1)

Ainsi, au 9^{ème} mois de grossesse, 10% des femmes enceintes sont anémiées, ceci dû à une carence martiale. Cette anémie gravidique prédispose les femmes enceintes à une anémie du post-partum. (29)

➤ Les spoliations sanguines liées à l'accouchement

Les pertes sanguines physiologiques secondaires à un accouchement (donc non hémorragiques) sont inférieures à 500 mL après accouchement par voie basse, et 1000 mL par césarienne. Ces pertes sont compensées en grande partie par l'expansion du volume sanguin pendant la grossesse. Pendant le post-partum, les besoins en fer de l'organisme de la mère sont faibles, par mobilisation et stockage du fer issu de la masse érythrocytaire accumulée au cours de la grossesse. L'aménorrhée du post-partum entretient cette épargne martiale. (3)

Si une anémie par carence martiale au cours de la grossesse a été diagnostiquée tardivement, ou que le traitement n'a pas été suffisant, on remarque une mauvaise tolérance clinique face aux pertes sanguines lors de l'accouchement et/ou la survenue d'une anémie du post-partum. En effet, un accouchement est plus difficile chez une femme s'épuisant vite et l'extraction instrumentale plus fréquente. (18)

L'hémorragie du post-partum est définie par une perte de plus de 500mL dans les 24 heures qui suivent la naissance. Elle concerne environ 5% des accouchements. C'est la première cause d'anémie après la naissance. Mais c'est à partir de 1000 ml que la tolérance maternelle se trouve réellement menacée (1% des femmes environ). (30)

Les saignements de volume supérieur à 500mL au cours de la grossesse prédisposent donc les parturientes à l'anémie du post-partum.

Les facteurs favorisant les saignements au cours du travail et de l'accouchement sont :

- L'utilisation d'ocytociques pendant le travail (médicaments qui provoquent ou stimulent les contractions de l'utérus pendant l'accouchement): le volume des saignements est corrélé au débit administré.
- Le recours à l'analgésie péridurale.
- La durée des efforts expulsifs de l'accouchement supérieurs à 10 minutes.
- Le recours à une extraction instrumentale du fœtus (ventouse ou forceps).
- Les lésions périnéales, notamment la pratique de l'épisiotomie. (29)

2.2.5. Symptômes

En fonction de la sévérité de l'anémie, elle peut-être responsable de différents symptômes. En plus d'affecter la synthèse de l'hémoglobine, le manque de fer affecte aussi la synthèse des autres ferroprotéines. Une baisse de la myoglobine et une diminution de l'activité du système mitochondrial entraîne une grande faiblesse musculaire, particulièrement à l'effort. Une fatigabilité anormale et une dyspnée d'effort sont généralement les premiers signes fonctionnels.

Une diminution de l'activité de certaines enzymes entraîne des troubles du comportement. On note aussi une pâleur conjonctivale, des hypotensions. (32)

Des troubles cognitifs et anxiodépressifs peuvent survenir, ainsi qu'une moindre résistance aux infections et une altération de la relation mère-enfant. (3)

La carence en fer peut aussi être responsable d'une dystrophie des tissus épithéliaux : phanères, peau et muqueuses. Les ongles sont fragilisés, amincis. Les cheveux deviennent secs et cassants. (24)

Ces symptômes de la déplétion en fer sont réversibles après recharge en fer de l'organisme. (27)

2.2.6. Conséquences

Une série de manifestations sont imputées à l'anémie de la grossesse et du post-partum : une fatigabilité, une faible productivité au travail, une moindre résistance aux infections. La mauvaise tolérance aux hémorragies de la délivrance et des interventions chirurgicales à la naissance fait partie des risques de l'anémie de la grossesse. C'est la raison pour laquelle une anémie doit être recherchée et corrigée avant l'accouchement afin de ne pas aggraver une hémorragie du post-partum. (17) (20)

L'anémie occasionne une fatigue maternelle susceptible de perturber la relation mère-enfant. La durée d'hospitalisation est augmentée, ce qui favorise une fatigue physique, nerveuse et affective, ainsi que l'apparition du syndrome du baby-blues. De plus, elle impose un traitement au long cours assez mal toléré, d'autant plus que le rétablissement des patients demande plusieurs mois, surtout après l'accouchement. (29)

Il n'y a aujourd'hui pas ou peu d'arguments pour affirmer que les femmes déficientes en fer aient une probabilité plus grande de donner naissance à des nouveau-nés carencés que celles qui ont des réserves suffisantes. Le fœtus et le nourrisson seraient protégés par des mécanismes qui leur permettent de disposer du fer nécessaire, indépendamment du statut martial de la mère. (17) Mais une anémie par carence martiale préexistante ou se manifestant en début de grossesse augmente les risques d'accouchement prématuré et de naissance d'un enfant de faible poids et doit donc être corrigée. (20)

2.2.7. Prévention

La prévention vise à diminuer l'incidence de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse, limiter les spoliations sanguines à un volume inférieur à 500mL et proposer une prise en charge de l'anémie du post-partum adaptée à chaque patiente. (29)

2.2.7.1. Prévention primaire

La prévention primaire consiste à diminuer l'incidence de l'anémie gravidique due à une carence martiale dès le début de la grossesse.

L'information et l'éducation nutritionnelle de la femme enceinte est l'un des premiers moyens de limiter la survenue d'une carence martiale pendant la grossesse. Il convient de rappeler à chaque patiente les règles hygiéno-diététiques de base :

- Alimentation équilibrée avec présence de viande, fromages, légumes...
- Alimentation riche en vitamine C pour une meilleure absorption du fer
- Limiter les boissons à base de théine et de caféine, qui empêchent l'absorption du fer. (29)

Le dépistage précoce des femmes à risque (adolescentes, grossesses gémellaires, grossesses rapprochées, origine étrangère) sera complémentaire à ces informations et permettra une prise en charge rapide. (3)

Le seul examen proposé à titre systématique est une numération de la formule sanguine à la consultation du 6^{ème} mois de la grossesse (décret du 14 février 1992), avec recherche du taux d'hémoglobine et dosage de la ferritine sérique. Il permet de dépister une éventuelle anomalie des lignées érythropoïétiques, une anémie, et évaluer le stock de fer de l'organisme. Un hémogramme peut-être prescrit également à tout moment de la grossesse en cas de signes évocateurs de syndrome anémique (pâleur cutanéomuqueuse et asthénie). (20) Mais dans les situations à risque de carence, cette date est parfois trop tardive pour rétablir un taux d'hémoglobine et des réserves ferriques satisfaisantes au moment de l'accouchement. (3)

Le taux de ferritine sérique nous renseigne sur le stock de fer de l'organisme. En effet, pour un taux inférieur à 50 µg/L, les réserves en fer sont insuffisantes pour subvenir aux besoins de la grossesse. Une supplémentation martiale prophylactique est donc préconisée (30 à 60 mg/jour). Pour un taux inférieur à 12 µg/L, les réserves en fer sont considérées comme nulles. Un traitement thérapeutique par supplément en fer (200mg/jour) et en folates (15mg/jour) est donc nécessaire. (29)

La supplémentation systématique en fer durant la grossesse est discutée. Certains préconisent une supplémentation avec 30 mg de fer ferreux par jour dès le deuxième trimestre. D'autres pensent qu'il n'y a pas assez d'arguments pour affirmer qu'une supplémentation systématique en fer est bénéfique cliniquement pour la mère et le fœtus.

Des études comparant les effets de la supplémentation en fer à un placebo montrent l'efficacité de ces thérapeutiques sur le statut martial de la mère. En revanche, il n'existe pas de relation entre les doses administrées et l'accroissement de l'hémoglobine ; les taux de fer sérique et d'hémoglobine des femmes qui avaient reçu 30 mg ne diffèrent pas significativement de ceux des femmes qui en avaient reçu davantage. (33)

Cependant, il faut éviter les doses trop élevées qui peuvent provoquer des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et une constipation.

Des essais de supplémentation par 66mg de fer chez des femmes enceintes montrent que 14% des femmes sous placebo présentent en fin de grossesse une anémie ferriprive, contre quasiment aucune dans le groupe fer. (19)

Un autre essai randomisé en double aveugle en France, montre que chez les femmes supplémentées par 45mg de fer élément par jour à partir du 3^{ème} mois de grossesse, seules 3% d'entre elles présentent une anémie en fin de grossesse, contre 30% dans le groupe placebo. (34)

La supplémentation en fer permet de diminuer la prévalence des anémies ferriprives à terme. On remarque une évidence d'effet de cette supplémentation sur l'augmentation des réserves en fer en pré et post-partum. (19)

	Prévalence de l'anémie (%)	
	Groupe « fer »	Groupe « placebo »
3^e mois	1,6	4,7
5^e mois	3,5	16,1
7^e mois	3,6	25,5
9^e mois	3,4	20,0

Tableau 8 . Prévalence de l'anémie en fonction de la supplémentation (19)

L'administration en fer a longtemps été considérée comme inoffensive pour la santé de la mère et de l'enfant. Mais elle présente, en fait, des effets indésirables non négligeables. En effet, 25% des patientes présentent des effets secondaires digestifs, qui sont d'autant plus importants que la dose est élevée. (3)

Compte tenu des risques plus élevés de carence chez les adolescentes, les femmes qui ont des grossesses répétées, celles qui ont des ménorragies importantes, qui prennent régulièrement de l'aspirine ou qui ont une alimentation pauvre en fer hémique (viandes, poissons), et d'une manière générale les femmes appartenant à des milieux défavorisés, une supplémentation en fer ferreux à 30 mg par jour de fer élément est recommandée à partir de la 12^{ème} semaine. De plus, un taux d'hémoglobine inférieur à 110 g/dl et une ferritine inférieure à 30 µg/l est une indication pour instituer un traitement avant que ne se développe une anémie. (23)

Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) du collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF) de 1997 concluent qu'il n'y a pas de justification à la supplémentation en fer systématique des femmes enceintes en dehors des cas avérés de carence martiale. (35) Un régime équilibré devrait suffire à maintenir leurs réserves à un niveau suffisant. Les conseils nutritionnels tout au long et dans les suites de la grossesse sont importants : consommer des aliments riches en fer, tels que des légumes secs et légumineuses (lentilles, poix, haricots secs...), et une quantité adéquate d'aliments contenant du fer héminique de bonne biodisponibilité comme les viandes et poissons. Eviter les aliments qui peuvent diminuer l'absorption de ce fer tels que thé ou café, mais augmenter la consommation des activateurs de l'absorption du fer comme les fruits et légumes riches en vitamine C. (17) (19)

Il est en revanche essentiel de dépister le plus tôt possible les femmes à risque de carence martiale par un interrogatoire détaillé sur les antécédents, le statut socioéconomique et le type de régime alimentaire. Dans ces situations à risques, un bilan biologique sera prescrit (hémogramme et ferritine sérique), pour confirmer le diagnostic d'anémie et/ou carence martiale et mettre en place une supplémentation ciblée et adaptée. (3)

2.2.7.2. Prévention secondaire

La prévention secondaire consiste à limiter au cours de l'accouchement les spoliations sanguines à un volume inférieur à 500mL.

Le risque de fortes pertes sanguines est plus important si les facteurs de risque tels que le déclenchement, le travail long, le recours à l'analgésie péridurale, l'extraction instrumentale, l'épisiotomie sont associés à l'accouchement.

La mise en place d'une poche de recueil graduée sous le siège de la patiente juste après l'accouchement permettra de quantifier précisément les déperditions sanguines liées à la délivrance et aux traumatismes périnéaux. De plus, cela permettra de diagnostiquer au plus vite une hémorragie du post-partum et l'application directe des RPC sur la prévention et la prise en charge de l'hémorragie du post-partum de 2004, établies par le CNGOF. (36)

Enfin, il conviendra de suturer le plus rapidement possible les lésions périnéales pour limiter les saignements non négligeables qu'elles occasionnent. (29)

2.2.7.3. Prévention tertiaire

Lors du séjour en suite de couches, la prévention tertiaire consiste à prendre en charge au plus tôt et au mieux l'anémie du post-partum.

Une numération de la formule sanguine sera réalisée chez toutes les patientes qui présentent un ou plusieurs facteurs prédisposant. Un traitement supplétif sera instauré chez les patientes anémiées. La posologie et la voie d'administration sera adaptée en fonction du taux d'hémoglobine et des signes cliniques. Ce sujet sera traité dans la troisième partie.

Un contrôle du taux d'hémoglobine et de la ferritinémie sera réalisé lors de la visite du post-partum (6 à 8 semaines après l'accouchement), afin de réévaluer la nécessité du traitement.

La conséquence de cette prévention tertiaire sera de prévenir les troubles relationnels mère-enfant dus à l'asthénie. Il conviendra de s'assurer que la mère récupère physiquement et psychologiquement. Une aide à domicile (par une sage-femme libérale ou le service de Protection Maternelle et Infantile) peut s'avérer nécessaire. Si besoin, une aide ménagère pourra être conseillée à la maman afin qu'elle se consacre davantage à son enfant et se repose.

Au-delà de l'aspect médical, la prévention tertiaire demande un travail d'équipe et une communication entre les différents intervenants pour préserver le lien mère-enfant.

(29)

3. Les traitements

3.1.Objectifs

L'anémie est une situation pathologique à ne pas négliger. Sa prise en charge peut avoir un caractère d'urgence, notamment dans les anémies ferriprives associées à une hémorragie de la délivrance ou du post-partum. Mais la tolérance des femmes aux anémies par carence martiale est fonction de la vitesse de diminution du taux d'hémoglobine, de l'état physiologique et des comorbidités associées. (24) Le clinicien se doit de prendre en charge rapidement cette anémie avec les moyens dont il dispose, afin d'éviter les complications potentiellement graves de cette pathologie.

Le traitement doit non seulement corriger l'anémie en remédiant à la cause, mais aussi normaliser les réserves pour éviter une récurrence rapide. Les origines de la carence martiale doivent être déterminées avant d'entreprendre une thérapeutique par le fer. Le traitement ne sera arrêté qu'après vérification de la normalisation de l'hémoglobine, du VGM et de la ferritinémie, marqueur principal des réserves en fer de l'organisme. (13)

L'apport de fer est obligatoire en cas de carence prouvée, effectué en priorité par voie orale. En cas d'intolérance au fer oral, de problèmes d'absorption, ou de réponse insuffisante, on pourra proposer le fer par voie intraveineuse. Enfin, en dernier recours, les transfusions globulaires pourront être envisagées. Aujourd'hui, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge des anémies du post-partum et la pratique clinique peut varier d'un centre à l'autre. (37) Explorons les différentes possibilités.

3.2.Trois possibilités

3.2.1. Per os

3.2.1.1. Présentation

Les formes orales contiennent des sels ferreux sous forme sulfate, ascorbate, fumarate, succinate ou gluconate. Leur absorption intestinale est équivalente. Certaines spécialités orales contiennent d'autres composés tels que l'acide folique ou la vitamine C. (38)

Dans la majorité des cas, l'administration orale de sels ferreux est suffisante pour corriger la carence martiale pendant la grossesse, mais son effet sur le taux d'hémoglobine est progressif. C'est le traitement de première intention en cas d'anémie ferriprive légère (taux d'hémoglobine compris entre 9 et 10,5 g/dl). Sa facilité d'utilisation et de prescription (coût faible) sont ses principaux avantages. (3)

Le traitement habituel en cas d'anémie du post-partum modérée (taux d'hémoglobine entre 7 et 10 g/dl) repose également sur l'administration orale de sels de fer comme pendant la grossesse. Cependant, son efficacité est limitée par ses effets indésirables digestifs et la nécessité d'une parfaite adhérence des patientes à l'égard du traitement.

3.2.1.2. Biodisponibilité

Les sels de fer ferreux se dissocient rapidement au niveau de l'estomac, puis restent sous forme soluble dans le duodénum et le jéjunum pour y être absorbés (environ 10 à 20% de la dose administrée selon la sévérité de la déplétion martiale). (37) Le coefficient d'absorption intestinale du fer est proportionnellement inverse au taux de ferritine sérique ; en cas d'anémie ferriprive, la biodisponibilité est importante au début du traitement puis décroît. L'absorption des sels de fer est favorisée par l'ingestion à jeun (au lever ou une heure avant les repas), et par la prise concomitante de vitamine C. (3)

3.2.1.3. Tolérance

Les ions fer libérés dans la lumière intestinale ont un effet pro-oxydatif. Cela peut entraîner la production de radicaux libres, à l'origine de lésions de la muqueuse entérocytaire et des effets secondaires digestifs. On retrouve une coloration en noir des selles, nausées, diarrhée, constipation, douleur et distension abdominales. Ces effets sont dose-dépendants et sont responsables pour la plupart du temps d'une mauvaise adhérence au traitement. Il est important de les annoncer à la patiente. On peut adapter la prise en cas d'intolérance digestive, en prenant le fer au moment du repas ou en diminuant la posologie, mais il faut savoir que la durée du traitement sera plus longue. (3)

3.2.1.4. Formulations disponibles

On recense plusieurs spécialités de sels de fer disponibles sur le marché :

Spécialité commerciale	Sel de fer (molécule associée)	Concentration unitaire en fer métal en mg (molécule associée en mg)	Exemple de prescription en curatif (100 à 200 mg de fer métal/jour)
Ascofer® gel	Ascorbate ferreux (+ acide ascorbique)	33 (30)	3 à 6 gel/jour
Fumafer® cp	Fumarate ferreux	66	2 à 3 cp/jour
Tot'Hema® amp buv (non remboursé)	Gluconate ferreux	50	
Fero-Grad® cp	Sulfate ferreux (+ acide ascorbique)	105 (500)	1 cp/jour
Tardyferon®80mg cp	Sulfate ferreux	80	1 à 2 cp/jour
Tardyferon B9® cp	Sulfate ferreux (+ acide folique)	50 (0,35)	
Timoferol® gel	Sulfate ferreux (+ acide ascorbique)	50 (30)	2 à 4 gel/jour

Tableau 9 . Spécialités pharmaceutiques de sels de fer disponibles pour l'administration orale (3)

3.2.1.5. Posologies

➤ Pendant la grossesse :

La posologie instaurée doit tenir compte de la sévérité de la carence martiale, du terme de la grossesse (car on observe un coefficient d'absorption plus important en fin de grossesse), mais aussi de la tolérance digestive moindre de la femme enceinte (les nausées et vomissements sont fréquents en début de grossesse, et le reflux gastro-œsophagien souvent présent). Le traitement est d'environ 3 à 6 mois pour permettre de restaurer le taux d'hémoglobine et reconstituer les stocks en fer de l'organisme. C'est pourquoi le dépistage précoce des femmes à risque est important, afin de les prendre en charge le plus tôt possible et obtenir un taux d'hémoglobine optimal au moment de l'accouchement. (3) Une numération de la formule sanguine et un bilan martial sont réalisés à la fin du traitement (ou juste avant l'accouchement) pour connaître l'état des réserves. Si le taux de ferritine est insuffisant, le traitement peut-être prolongé. (12)

La dose optimale de sels de fer ferreux est exprimée en fer élément ou métal ; elle est traditionnellement de 2 à 3 mg/kg par jour, soit 100 à 200 mg par jour. (12) On privilégie un traitement prolongé (3 à 4 mois) plutôt qu'une dose forte. En effet, au-delà de cette dose préconisée, il y a un risque de mauvaise tolérance gastro-intestinale sans amélioration de l'efficacité, par saturation des capacités d'absorption. L'adjonction de vitamine C améliore l'absorption.

➤ En post-partum :

Il est recommandé pour une anémie légère (au dessus de 9,5g/dl) un traitement par fer oral à posologie de 100 à 200 mg/ jour, sur plusieurs mois. En cas de mauvaise tolérance du fer par voie orale, le fer IV sera envisagé comme bonne alternative. (39)

3.2.1.6. Efficacité

Le dosage des taux plasmatiques du fer ne sera pas nécessaire pour adapter la posologie des sels de fer. Cependant, un examen hématologique sera réalisé au bout d'un mois environ pour contrôler l'efficacité du traitement sur la correction de l'anémie (VGM, taux d'hémoglobine). Un autre examen au bout de trois mois permettra d'apprécier la restauration des réserves de fer (ferritinémie, fer sérique, saturation de la transferrine). En revanche, en cas d'interaction médicamenteuse ou d'intolérance, la posologie et la voie d'administration seront adaptés. La correction des paramètres hématologiques se fait progressivement. (38)

➤ Pendant la grossesse :

Si les objectifs thérapeutiques sont atteints, une supplémentation est poursuivie à des doses plus faibles (50 à 100 mg par jour pendant les deux derniers mois de la grossesse). (38)

Si les objectifs thérapeutiques (normalisation de la ferritinémie, taux d'hémoglobine supérieur à 10,5 g/dl) ne sont pas atteints, il faut réévaluer l'observance et la tolérance du traitement oral, éliminer une malabsorption intestinale par interaction médicamenteuse (prise d'antiacides fréquent pendant la grossesse), et remettre en cause l'anémie par carence d'apport (éliminer une maladie intestinale inflammatoire et un saignement d'origine digestive ou gynécologique). Une fois que l'on a éliminé les causes de l'absence de réponse thérapeutique, on peut revoir le mode d'administration et/ou majorer la posologie des sels de fer (voie parentérale, évaluation du risque hémorragique de l'accouchement). (3)

La réponse hématopoïétique survient en quelques jours, et l'anémie régresse en quelques semaines, mais il faudra plusieurs mois pour reconstituer le stock martial. (24)

➤ En post-partum :

L'efficacité d'un traitement par fer per os sur une durée réduite telle que 7 jours est clairement faible (gain d'hémoglobine inférieur à 1 g/dl dans l'étude (37)). L'intérêt de cette thérapeutique se conçoit sur une durée de plusieurs semaines, notamment pendant la grossesse, afin d'obtenir des constantes plus élevées au moment de l'accouchement. Le fer per os ne convient pas aux anémies symptomatiquement parlantes et nécessitant une correction rapide du déficit sanguin.

3.2.1.7. Interactions

La formation de complexes est le risque le plus important d'interactions avec la prise par voie orale de sels ferreux. L'absorption du fer et de l'autre médicament est ainsi inhibée. On remarque une interaction avec les cyclines, les fluoroquinolones, mais aussi les biphosphonates, la pénicillamine ainsi que la thyroxine. (40)

Les topiques gastro-intestinaux réduisent également l'absorption du fer (sels de magnésium, d'aluminium et de calcium).

On préconisera ainsi de prendre ces médicaments à deux heures d'intervalle des sels ferreux. (38)

Il sera important après arrêt du traitement par fer ferreux de vérifier qu'il n'y a pas de risque de toxicité si d'autres médicaments étaient pris en concomitance (exemple avec la pénicillamine).

3.2.1.8. Risques

Les sels de fer seront contre-indiqués en cas de surcharge martiale (anémie normo ou hypersidérémique telle que thalassémie, anémie réfractaire...). (38)

Des cas de surdosage ont été rapportés après ingestion massive de sels de fer, surtout chez les enfants de moins de 2 ans. On retrouve des signes d'irritation intense ou de nécrose des muqueuses digestives qui entraînent des douleurs abdominales, vomissements, diarrhées sanglantes, pouvant aller jusqu'à l'état de choc avec risque d'insuffisance rénale aigue, d'atteinte hépatique et de coma convulsif. (40)

3.2.2. Intraveineux

3.2.2.1. Présentation

Le fer utilisé par voie parentérale se trouve sous forme de complexe et s'y trouve sous forme de fer ferrique. (38)

La voie injectable intraveineuse est privilégiée en raison de la mauvaise tolérance clinique de la voie intramusculaire au niveau du site d'injection (douleurs, abcès, pigmentation cutanée) et systémique (fièvre, arthralgies, réactions allergiques potentiellement sévères). (3)

Le fer injectable est utilisé en deuxième intention en cas de non correction de l'anémie ferriprive après un traitement oral adapté. C'est une alternative thérapeutique intéressante car plus rapidement efficace et dénuée d'effets indésirables majeurs. Il est également prescrit en première intention dans les situations cliniques où la correction des paramètres hématologiques doit-être rapide en cas d'anémie ferriprive modérée à sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 9g/dl).

L'intérêt du fer parentéral est qu'il se substitue au fer non utilisable retenu dans le système réticulo-endothélial dû à la sécrétion de cytokines inflammatoires dans le post-partum, supprimant la sécrétion de fer et sa résorption, et donc son utilisation. Le but d'un traitement par fer intraveineux est donc d'éviter une transfusion, mais aussi de proposer une supplémentation martiale efficace sur une durée plus courte. (37)

Si les patients étaient traités préalablement par fer per os, il faudra interrompre ce dernier 24 heures avant l'injection de fer par voie parentérale. En effet, l'association des deux entraîne un risque de lipothymie, voire un choc lors de la libération rapide du fer et de sa forme complexe et à la saturation de la transferrine. De plus, l'indication devra être confirmée par des analyses de laboratoire appropriées afin d'éviter tout risque de surdosage. (38)

3.2.2.2. Formulations disponibles

➤ Hydroxyde de fer-Dextran (= Ferrisat®)

Cette formulation est un complexe d'hydroxyde ferrique et de chaînes de dextran de bas poids moléculaire (des polysaccharides d'origine bactérienne).

Il trouve son indication dans le traitement de la carence martiale en cas d'intolérance aux préparations orales de fer ou d'inefficacité démontrée, ou pour reconstituer rapidement les réserves en fer. Il est commercialisé en France depuis 2008 sous le nom de Ferrisat® (Pharmacosmos – HAC Pharma), solution injectable dosée à 100 mg dans 2ml de solution ou 500 mg pour 5ml de solution de fer élément par ampoule. La posologie recommandée pour le traitement d'une anémie par carence martiale est de 100 à 200 mg de fer à administrer suite à une dilution dans du chlorure de sodium à 0,9% en perfusion lente 2 à 3 fois par semaine suivant le taux d'hémoglobines. Une dose test doit-être administrée avant la première dose, et le matériel nécessaire à une réanimation cardio-respiratoire doit-être à disposition.

Mais, en janvier 2010, la commission de pharmacovigilance de l'Afssaps a fait le point, et conclut que les accidents allergiques sont plus nombreux et plus graves avec le Ferrisat® qu'avec le Venofer®, pour un niveau d'efficacité comparable. En effet, le taux de notifications de réactions allergiques ayant mis en jeu le pronostic vital pour 100 000 patients traités a été de 2,9 avec Ferrisat® contre 0,26 avec Venofer®. De plus, le taux de notifications de réactions potentiellement allergiques pour 100 000 patients traités a été de 14,1 avec Ferrisat® contre 3,9 avec Venofer®. Le tableau clinique est plus grave et le délai de survenue plus court, ainsi la Haute Autorité de Santé a émis un avis défavorable au maintien du remboursement du fer-dextran en 2011. (41)

5% des patients ont des effets indésirables avec le fer-dextran : urticaires, rash, prurit, nausées, fièvre, frissons, myalgies, arthralgies... Il existe un risque accru de réactions anaphylactiques graves qui mettent le pronostic vital en jeu avec cette molécule, et il n'est pas prouvé que cette molécule soit plus efficace que le fer saccharose. Il sera donc recommandé d'utiliser une autre molécule en cas d'échec du fer oral. (42)

➤ Hydroxyde de fer-saccharose (= Venofer®)

Venofer® (Vifor) est un complexe constitué de noyaux d'hydroxyde ferrique entourés de molécules de saccharose. (38) Il s'agit d'une préparation injectable à administrer par voie intraveineuse stricte, contenant 100 mg de fer élément par ampoule de 5 ml, à diluer dans 100 ml de chlorure de sodium à 0,9% (jusqu'à 300 ml de NaCl 0,9% pour 300 mg de fer) et à perfuser en 30 minutes minimum. (24) Cette forme galénique est beaucoup mieux tolérée que les complexes fer-dextran. Son pH est compris entre 10,5 et 11.

Son indication est retenue dans le traitement des anémies aiguës en postopératoire immédiat afin de diminuer le nombre de transfusions. (37) Il est cependant utilisé hors AMM en obstétrique dans la prise en charge des anémies des suites de couches (considérées comme des situations opératoires particulières).

Lorsque le taux d'hémoglobine atteint un seuil critique (entre 7 et 9 g/dl), une supplémentation en fer injectable est envisagée. La posologie recommandée chez l'adulte est en moyenne de 100 à 200 mg par perfusion (pour 100mg de fer, dilution dans 100ml de sérum salé isotonique et perfusion IV lente sur 30 minutes), une à trois fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection et sans dépasser 300 mg par injection.

La dose totale à administrer et le rythme des injections dépendent du poids, de la ferritinémie et de la perte de fer. En effet, la dose totale à administrer ne doit pas dépasser la restauration des réserves en fer et peut-être calculée avec la formule suivante :

$$\text{Déficit en fer total (mg)} = (\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle})(\text{g/dl}) \times \text{poids corporel (kg)} \times 2,4 + \text{réserves en fer}^*$$

Équation 7 . Formule de Ganzoni (43)

*En dessous de 35kg, l'Hb cible est de 13 g/dl et les réserves en fer de 15mg/kg.

Au dessus de 35 kg, l'Hb cible est de 14 g/dl et les réserves en fer sont de 500 mg.

Le facteur 2,4 tient compte de la teneur en fer de l'Hb, du volume sanguin, du poids corporel et des facteurs de conversion des unités. (44)

La demi-vie du fer dans l'organisme est d'environ 6 heures. On observe des taux de 68 à 97% d'utilisation du fer après 2 à 4 semaines (suite à une étude par tomographie avec des complexes marqués au ^{52}Fe et ^{59}Fe) ; le fer est incorporé dans les érythrocytes. (40)

Les effets indésirables les plus fréquents sont : altération transitoire du goût (goût métallique), fièvre, frissons, réactions au site d'injection, nausées, vomissements, hypotension, bronchospasme, réactions cutanées. L'extravasation du produit au site d'injection peut provoquer des douleurs, une inflammation douloureuse, un abcès stérile et une pigmentation brune définitive de la peau. (40) Des réactions anaphylactoïdes et d'hypersensibilité ont été rapportés, de l'ordre de moins de 1 cas pour 1 000 injections. (40) Mais l'administration de ce médicament se fera toujours en milieu hospitalier, afin d'avoir à disposition du matériel de réanimation en cas de choc grave. Une injection trop rapide du produit peut provoquer une chute tensionnelle (due à la libération rapide du fer de sa forme complexe). Si des manifestations d'allergie ou d'intolérance sont observées, le traitement sera arrêté immédiatement. (44)

L'administration de Venofer® sera contre-indiquée en cas de surcharge martiale ou de troubles de l'utilisation du fer, en cas d'éthylisme chronique et en cas d'hypersensibilité connue à l'un des excipients ou au complexe fer-saccharose. (40) Il ne faudra pas oublier d'arrêter 24 heures auparavant la prise de fer par voie orale.

➤ Hydroxyde de fer-carboxymaltose (Ferinject®)

Le Ferinject® (Vifor) est une nouvelle forme galénique parentérale. C'est un complexe ferrique stable et robuste, composé d'un noyau polynucléaire d'hydroxyde de fer (III) non ionique, hydrosoluble et d'une enveloppe carboxymaltose. Cette enveloppe de protection stabilise le noyau de fer et minimise la diffusion du fer libre dans la circulation. Après une administration par voie intraveineuse, le complexe de fer-carboxymaltose est surtout absorbé par le système réticulo-endothélial du foie et de la rate, avant d'être transporté via la transferrine à la moelle osseuse, où il est alors disponible pour l'érythropoïèse. (45)

Ferinject® est le nom de la première spécialité à base de fer injectable disponible en ville. Cette solution contient 50 mg de fer par millilitre sous la forme d'un sel, le

carboxymaltose ferrique. Une prescription hospitalière est nécessaire pour sa délivrance. Cette solution peut être administrée en ville par une infirmière, un kit de perfusion et le soluté de dilution Na Cl 0,9% doivent-êre mentionnés sur l'ordonnance. (46)

Il trouve son indication dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent-êre utilisés. (43)

Le complexe hydroxyde de fer-carboxymaltose a un pH proche de la neutralité (entre 5,0 et 7,0), ainsi qu'une osmolarité physiologique, qui lui permettent d'êre administré à des doses plus fortes sur une plus courte période que d'autres préparations parentérales à base de fer. (47)

La dose de Ferinject® est calculée au cas par cas en fonction du taux d'hémoglobine et du poids du patient à l'aide de la formule de Ganzoni, comme pour le Venofer®. (43) Il peut êre administré en bolus de 4ml maximum (200mg de fer) ou en perfusion de 15 minutes pour une dose de 20 ml (1000mg de fer ou 15mg/kg maximum). (46) Si l'injection est un bolus, alors il ne sera pas nécessaire de diluer la solution. En revanche, il sera dilué dans du chlorure de sodium à 0,9% pour des posologies supérieures à 200 mg de fer élément.

Il a l'avantage de pouvoir êre administré à des doses de 1000 mg par injection sur une courte durée (15 à 30 minutes) renouvelée éventuellement une fois par semaine en fonction du déficit martial. Il permet ainsi d'éviter les injections couteuses de doses plus faibles de fer, avec une bonne tolérance. De plus, son injection unique d'une dose plus forte de fer, assurant une meilleure compliance, une durée de traitement plus rapide, le confort du patient, la diminution des effets indésirables gastro-intestinaux, et une restauration rapide des réserves en sont ses principaux avantages. (39) (47)

Les effets indésirables le plus souvent observés sont des céphalées chez plus de 3% des patients. Il est fréquemment rapporté également des douleurs abdominales, des nausées, des troubles du transit, des éruptions cutanées ainsi que des réactions au site d'injection (chez plus de 1% des patients). (46)

Ferinject est contre-indiqué chez les patients souffrant d'anémie non liée à une carence martiale, en cas de signe de surcharge martiale ou de troubles de l'utilisation du fer. Il ne doit pas être administré au premier trimestre de la grossesse. Son emploi au cours des deuxième et troisième trimestres nécessite une évaluation précise du rapport bénéfique/risque. Ce traitement ne semble pas poser de problèmes au cours de l'allaitement. (46)

La commission de la transparence de la Haute Autorité de Santé a conclu que le service médical rendu par Ferinject® est important dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Mais ce traitement n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux autres spécialités de fer injectable dans cette indication (notamment face au Venofer®). Cette spécialité ne contient pas de dextrans, elle reste un moyen thérapeutique supplémentaire utile grâce à ses modalités d'administration. (43)

3.2.2.3. Efficacité

➤ Pendant la grossesse :

Le fer injectable permet de reconstituer plus rapidement les réserves martiales et de potentialiser de manière optimale l'érythropoïèse physiologique en apportant une quantité importante de fer rapidement biodisponible (plus de 90% du fer administré est incorporé aux érythrocytes après trois semaines). (40)

L'administration parentérale permet d'éviter les effets secondaires digestifs spécifiques des sels de fer, mais peut-être responsable d'effets indésirables potentiellement graves (réactions allergiques). Ses bénéfices pour la santé de la mère et de l'enfant ne sont pas démontrés. Son utilisation pendant la grossesse est discutée au cas par cas selon les situations cliniques.

➤ En post-partum :

Plusieurs essais randomisés ont montré les bénéfices et la bonne tolérance clinique des fers sucroses injectables par rapport aux sels de fer oraux. Ils permettent une correction de l'hémoglobine et une restauration des réserves martiales plus rapides et importantes que les sels de fer. Le traitement parentéral a l'avantage de pouvoir être réalisé sur une période courte, pendant l'hospitalisation du post-partum par exemple, d'être mieux toléré sur le plan digestif, et ne semble pas présenter d'effets secondaires notables. Lorsque le taux d'hémoglobine est compris entre 5 et 7g/dl, le choix entre la transfusion sanguine et le fer injectable dépend de la tolérance maternelle de l'anémie. Mais pour des anémies modérées à sévères (taux d'hémoglobine compris entre 7 et 9 g/dl), le fer parentéral est une alternative très intéressante au fer par voie oral. (39) Les injections seront répétées jusqu'à obtention d'un taux correct d'hémoglobine, et substitué par la suite par un traitement per os.

Une étude réalisée entre avril 2001 et mars 2003 dans le service de gynécologie-obstétrique du centre hospitalier régional de Belfort a comparé les résultats d'un traitement per os, IV ou d'une transfusion chez des femmes avec un taux d'hémoglobine inférieur à 8g/dl après l'accouchement.

Cette étude révèle un gain moyen d'Hb sur 7 jours de 0,87 g/dl avec un traitement per os, 1,86 g/dl avec un traitement IV et 3,57 g/dl avec une transfusion. La différence est significative entre un traitement per os et IV, de même qu'entre une transfusion et un traitement IV. Elle nous montre aussi que la durée moyenne d'hospitalisation des patientes ayant eu un traitement IV se rapproche des durées de séjour des patientes traitées par fer per os exclusivement (6,76 jours contre 6,12 jours), tandis qu'elle est en moyenne de 8,07 jours pour les patientes transfusées. (37)

Une autre étude réalisée aux Etats-Unis en 2006 visant à évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance du fer carboxymaltose face au fer par voie orale conclue que le fer IV permet de récupérer un taux d'hémoglobine supérieur à 12 g/dl plus rapidement que le fer per os, et qu'il permet d'atteindre des résultats supérieurs de saturation de la transferrine et des taux de ferritine. Il est bien toléré et son efficacité est démontrée supérieure dans le traitement de l'anémie du postpartum face au traitement oral. (48)

D'après les résultats ci-dessous de cette étude, on remarque que le fer-carboxymaltose permet de rétablir complètement une anémie sévère dans beaucoup plus de cas que par un traitement per os.

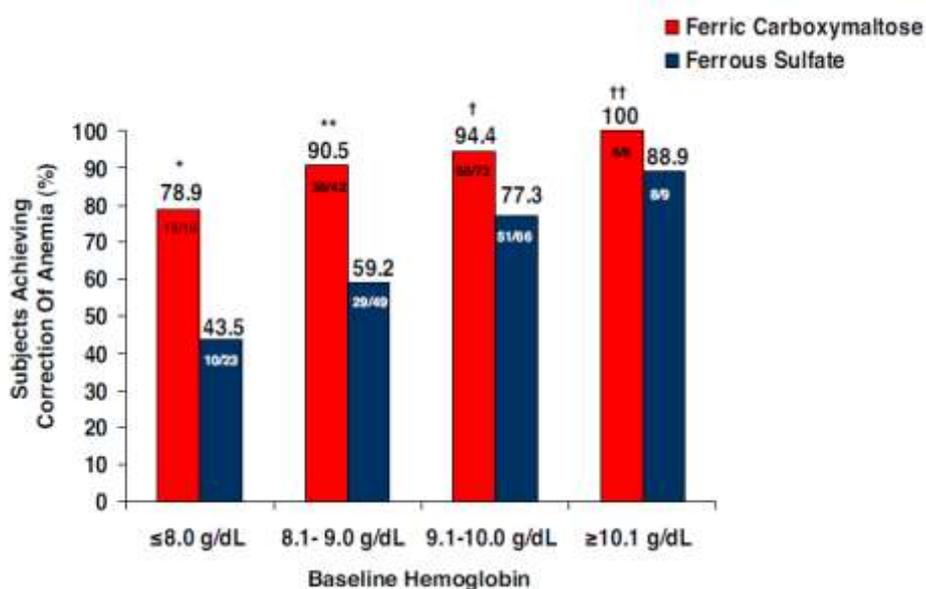


Figure 12 . Correction de l'anémie (nombre de patients en %) en fonction du taux d'hémoglobine (48)

Ce graphique représente le pourcentage de patients ayant récupéré un taux d'Hb supérieur à 12 g/dl en fonction de la sévérité de leur anémie lors de l'inclusion dans l'étude. La différence d'efficacité entre le fer-carboxymaltose et le fer par voie orale est significativement supérieure, surtout pour les patients qui présentent une anémie plus sévère.

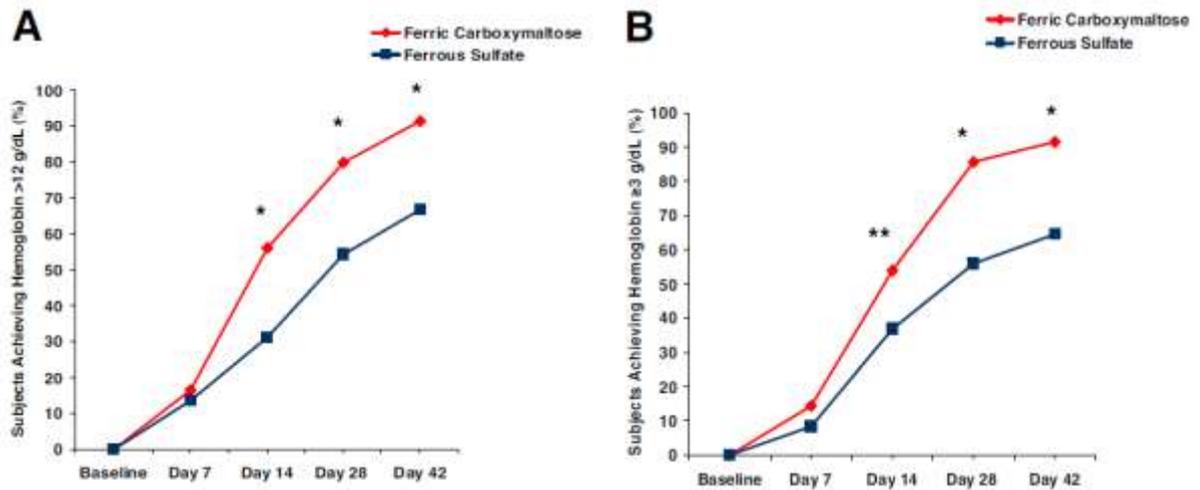


Figure 13 . Patients ayant récupéré un taux d'Hb > 12 g/dl et patients ayant augmenté leur taux d'Hb de plus de 3g/dl en fonction du temps (48)

Le graphique A représente le pourcentage de patients ayant récupéré un taux d'Hb supérieur à 12 g/dl lors de chaque visite de l'étude.

Le graphique B représente le pourcentage de patients ayant augmenté leur taux d'hémoglobine de 3 g/dl ou plus.

Dans les deux cas, on remarque que l'augmentation du taux d'hémoglobine est supérieure avec un traitement par fer-carboxymaltose que par voie orale. L'augmentation du taux d'hémoglobine se fait sur une plus courte période et de façon plus franche avec un traitement par fer-carboxymaltose.

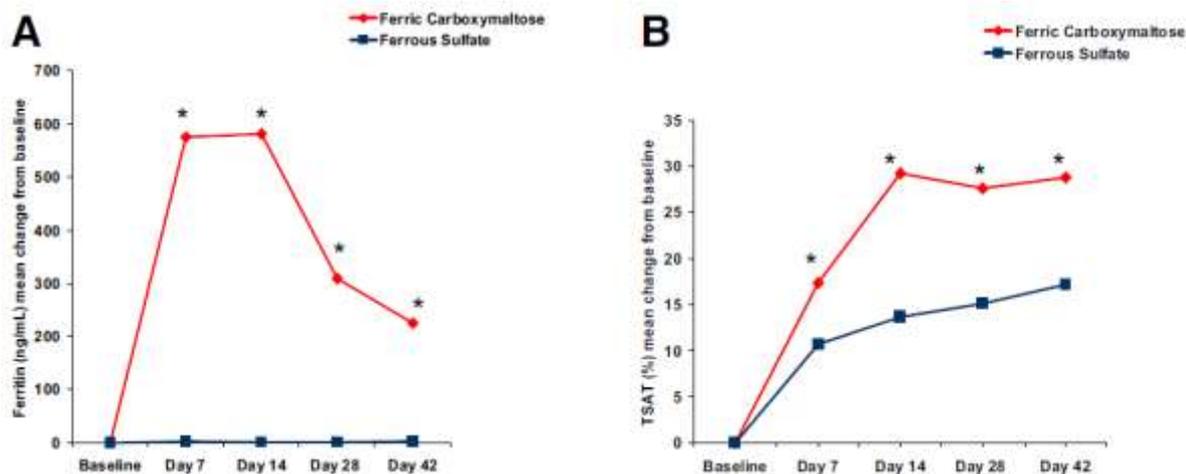


Figure 14 . Evolution du taux de ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine en fonction du temps (48)

Le graphique A représente l'évolution du taux de ferritine en fonction du temps.

Le graphique B représente l'évolution du coefficient de saturation de la transferrine en fonction du temps.

On remarque dans ces deux graphiques que les taux de ferritine et de saturation de la transferrine sont nettement meilleurs par traitement IV que per os. Ainsi, on en déduit que la disponibilité du fer carboxymaltose est bien meilleure et plus rapide que celle du fer per os. Les recharges en fer de l'organisme peuvent être ainsi beaucoup plus rapides.

Une autre étude réalisée entre 2004 et 2005 révèle que les traitements par voie orale et parentérale sont équivalents pour la correction de l'anémie du postpartum après 12 semaines de traitement. Mais la supériorité du fer-carboxymaltose sur les dosages de la ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine reste incontestable, et donc un renouvellement des réserves et une disponibilité pour l'érythropoïèse plus rapide. (47) La chute du taux de ferritine après deux semaines de traitement par voie intraveineuse prouve l'utilisation des réserves en fer par l'augmentation de l'activité érythropoïétique. Cette augmentation des réserves en fer est un avantage certain face au fer par voie orale, qui ne permet pas de restaurer les réserves en fer des patientes ayant une anémie du postpartum. De plus, ces résultats prouvent que le fer-carboxymaltose est avantageux chez les patientes souffrant d'anémie sévère. (47)

Enfin, David B. Van Wyck a réalisé en 2007 et 2009 deux études sur la prise en charge de l'anémie du post-partum et les anémies dues à des saignements utérins importants chez

les femmes. Les résultats prouvent que l'injection de fer-carboxymaltose est un traitement plus efficace que le fer per os pour la correction de l'anémie. L'efficacité du traitement par voie orale est limitée par les effets indésirables gastro-intestinaux, et la mauvaise observance des patients. Le fer par voie veineuse sous forme de dextran expose les patientes à des risques de réactions anaphylactiques importants. Il est préférable d'administrer des formes de fer injectables qui n'en contiennent pas, mais les faibles doses à répétition de fer-saccharose restent contraignantes. Ainsi, le fer-carboxymaltose a un profil idéal pour traiter une anémie rapidement, à l'aide de fortes doses de fer, et un profil de sécurité beaucoup plus raisonnable. (49) (50)

3.2.2.4. Risques

Les fers dextrans injectables peuvent être responsables de chocs anaphylactiques (0,6 à 2,3%) et de bronchospasmes (0,2 à 0,3%). Leur usage est donc limité depuis l'apparition sur le marché des fers sucroses (saccharose ou polymaltose), peu allergisants, bien tolérés en perfusion lente et facilement administrables après dilution suffisante. (38)

Le fer injectable sera contre-indiqué en cas de surcharge martiale ou de troubles de l'utilisation du fer (hémochromatose, hémolyse), en cas d'hypersensibilité aux complexes mono ou disaccharidiques du fer, et en cas d'éthylisme chronique. (38)

En cas de réaction allergique modérée, il faut administrer des antihistaminiques. En cas de réaction anaphylactique plus grave, il faut interrompre l'injection de fer. De l'adrénaline sera administrée immédiatement, avec si nécessaire des antihistaminiques et des corticoïdes. Des moyens de réanimation doivent être disponibles à proximité lors d'injections de fer. (38)

On retrouve dans les autres effets indésirables décrits des paresthésies, des troubles digestifs (gout métallique, nausées, vomissements), douleurs musculaires, fièvre, maux de tête, hypotension, bouffées de chaleur, œdèmes, enflures des mains et des pieds, phlébites et spasmes veineux au site d'injection. (38)

	Carboxymaltose ferrique	Sels de fer oraux
Urticaire	2,8%	0,7%
Constipation	0	10,9%
Nausées	1,4%	2,0%
Douleurs abdominales	0,7%	3,4%
Crampes musculaires	1,4%	0
Dysgeusie	1,4%	0
Maux de tête	1,4%	0,7%
Augmentation ASAT	0,7%	2,0%
Augmentation ALAT	0,7%	4,1%
Total	10,6%	21,8%

Tableau 10 . Effets indésirables relatifs aux médicaments décrits dans une étude en 2008 portant sur 291 patientes (48)

On remarque que le fer per os provoque beaucoup plus de constipation, nausées et douleurs abdominales que le fer IV. À l'inverse, ce dernier provoque plus de crampes ou de dysgeusies que le fer per os.

3.2.3. Transfusion

3.2.3.1. Présentation

La transfusion est un événement rare en obstétrique, elle concerne 1 à 3 % des grossesses. Le seuil pour transfuser des concentrés globulaires est un taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl (seuil évoqué par la SFAR Société Française d'anesthésie-réanimation (51)). Mais une enquête récente auprès des anesthésistes des maternités de niveau III en France révèle que le seuil de transfusion a évolué depuis quelques années vers un niveau supérieur de 8 à 9 g/dl si le débit ou le volume de l'hémorragie étaient importants d'emblée ou si l'hémorragie persistait. (52) En effet, les conséquences immédiates et à long terme sur la maternité et l'état de santé maternel ont conduit à élargir les indications. La décision reste au clinicien, face à l'état clinique de sa patiente, des saignements et de la surveillance. (37) La transfusion de culots érythrocytaires est donc réservée à l'urgence et aux anémies sévères.

En cas d'anémie du post-partum due à une carence martiale pendant la grossesse, les transfusions sont à éviter au maximum car ces anémies chroniques sont généralement très bien tolérées, de part leur installation progressive. (13)

On remarque que le nombre de transfusions a été divisé par trois lorsque l'on a pu disposer du traitement ferrique par voie veineuse. (37)

3.2.3.2. Efficacité

La transfusion sanguine reste le seul traitement d'urgence qui permet un apport immédiat et efficace de globules rouges. (37) La réponse sera immédiate et les effets ressentis instantanément.

3.2.3.3. Risques

Les risques potentiels d'accidents transfusionnels, d'allo-immunisation érythrocytaire, de transmission exceptionnelle d'agents infectieux mais aussi leur coût économique doivent faire réserver la transfusion de concentrés globulaires aux anémies les plus sévères (taux d'hémoglobine inférieur à 7g/dl), en cas de mauvaise tolérance clinique maternelle ou de pronostic vital engagé.

La peur d'une transfusion fait qu'habituellement, lorsque la solution de fer intraveineux est proposée, les patientes préfèrent celle-ci, au prix d'un taux d'hémoglobine bas sur une période plus longue. (37)

3.3. Les rôles du pharmacien d'officine

Le rôle du pharmacien d'officine est de valider et de délivrer des ordonnances prescrites par les médecins. Ainsi, il analyse l'ordonnance, vérifie les posologies, les interactions médicamenteuses et les contre-indications. Son rôle est essentiel, notamment lorsqu'une femme enceinte se présente à la pharmacie avec une ordonnance. Mais il doit aussi associer à la délivrance des conseils sur le traitement ainsi qu'une explication claire sur la prise des médicaments et toutes les mesures non pharmacologiques associées, telles que l'hygiène de vie, la nutrition, ou encore de santé publique.

Notre rôle est essentiel pour la compréhension du traitement par le patient. Notre discours doit-être clair, et notre oreille attentive aux hésitations ou incompréhensions de la patiente. En effet, l'explication du traitement sera la clé d'une bonne adhérence de la part des patientes à leur traitement.

3.3.1. Prévention et conseils à l'officine

L'adoption d'une alimentation riche en fer et en vitamines est le principal conseil à donner. La consommation de cresson, d'épinards, d'asperges, de persil, de betteraves rouges, de choux rouge râpé, de poireaux ainsi que de fruits secs, amandes et pommes augmente l'apport en fer. De même il est important de consommer de la viande rouge et du poisson régulièrement afin d'augmenter l'apport en fer héminique. Les aliments qui diminuent l'absorption du fer seront à proscrire, tels que les légumineuses et les céréales (haricots secs, pain, blé, son, soja...), ainsi que les aliments riches en phosphore (boissons gazeuses), ou encore les excitants (thé ou café). (53)

Si ces conseils ne suffisent pas, des compléments en fer peuvent-être prescrits. Il faudra alors insister sur le fait de les prendre à distance des compléments en calcium ou les biphosphonates qui diminuent l'absorption du fer par compétition au niveau du site d'absorption.

La prise du traitement le matin à jeun permet une meilleure absorption des sels de fer, surtout si celle-ci est concomitante à la prise de vitamine C. Attention à ne pas associer la prise du traitement au café ou au thé du matin. En effet, l'absorption du fer sera diminuée dans ce cas.

Le traitement de la carence martiale est un traitement long qui peut s'étaler sur plusieurs mois. Il est donc important de sensibiliser les patients à la bonne observance de leur traitement, ainsi que les complications qui peuvent en découler. Si la prise est régulière sur le long terme, les bénéfices ne seront que meilleurs. Malheureusement, de nombreux cas d'intolérance aux sels de fer par effets indésirables gastro-intestinaux sont recensés. On pourra conseiller à la patiente de prendre son traitement pendant le repas pour diminuer les effets indésirables type nausées, douleurs abdominales. Mais la durée du traitement sera certainement plus longue. La coloration des selles en noire devra être précisée afin de ne pas inquiéter la patiente lors de la prise du traitement.

Enfin, le traitement sera mis à l'écart des enfants, pour éviter l'ingestion accidentelle de sels de fer qui peut provoquer de graves intoxications. (38)

3.3.2. Conseils en phytothérapie

En période de fertilité, il est possible de conseiller aux femmes qui ont des taux peu élevés de fer la consommation de plantes afin d'augmenter leurs stocks en fer. Les plantes riches en éléments minéraux (fer, silice...), en vitamine C, et en chlorophylle stimulent la production de globules rouges par la moelle osseuse. Parmi ces plantes, on retrouve la luzerne, l'ortie, le fenugrec, la spiruline et le quinquina. Utilisées en décoction, en extraits secs ou encore en teinture mère à des posologies adaptées, elles permettent un apport en fer et en vitamines non négligeable. (53)

3.3.3. Conseils en homéopathie

L'homéopathie ne se substitue pas aux traitements allopathiques qui apportent à l'organisme ce qui lui manque, mais peut être une aide à la restauration des réserves en fer de l'organisme. Elle fournira les catalyseurs nécessaires à la fixation de l'allopathie. De plus, elle peut être prise pendant la grossesse sans aucun risque, et sans effets indésirables notables. (54) (55)

Les souches les plus utilisés sont :

- China rubra : Pour les anémies aiguës au cours ou à la suite d'une hémorragie.
- Ferrum metallicum : Pour les anémies hypochromes, ferriprives.
- Natrum muriaticum : Principal médicament de fond de l'anémie.

Conclusion

L'anémie du post-partum touche de nombreuses femmes suite à leur accouchement, qu'elles aient présenté ou non une carence en fer pendant leur grossesse.

La place de la supplémentation systématique en sels de fer pendant la grossesse est aujourd'hui claire. Les femmes à risque de carence doivent être supplémentées systématiquement dès le début de leur grossesse. Pour les autres patientes, le praticien est tenu d'évaluer au 6^{ème} mois de la grossesse le besoin de la supplémentation jusqu'à la fin de la grossesse afin d'éviter les risques liés à la carence en fer.

La transfusion est le meilleur moyen d'apporter des globules rouges en cas d'anémie sévère. Mais les risques ne sont pas négligeables et l'urgence de rétablir les réserves en fer de l'organisme ont poussé les industries à développer des préparations à base de fer que l'on peut administrer par voie veineuse à des doses élevées. Le fer par voie parentérale a prouvé sa supériorité face aux traitements par voie orale pour restaurer des taux d'hémoglobine corrects en quelques jours. Le service médical rendu des fers par voie veineuse, dans le traitement de la carence martiale lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées, est important. Ils ont donc toute leur place dans cette stratégie thérapeutique. Deux formulations principales sont disponibles sur le marché, avec une équivalence de résultats, mais une facilité d'utilisation pour la dernière mise sur le marché, le Ferinject®. Toutefois, il est important de réaliser la première injection à l'hôpital, afin de prendre en charge immédiatement la réaction de l'organisme du patient face au produit injecté. La prise en charge rapide de ces anémies est primordiale afin que les paramètres hématologiques soient rétablis, et que la mère retrouve ainsi toutes ses capacités.

Le pharmacien d'officine est un acteur central pour la santé des femmes. En effet, elles peuvent être carencées en fer pendant la grossesse mais ne mesurent pas toujours les conséquences d'une mauvaise observance de la supplémentation en fer que leur a prescrit leur médecin. La communication et l'intérêt du pharmacien à l'égard de ce traitement qui peut paraître « banal » est très important, afin de rassurer la patiente et la conseiller au mieux en cas d'intolérance ou de non observance. La patiente doit être consciente de son

traitement et en connaître l'objectif dans l'intérêt d'une meilleure efficacité. Le rôle du pharmacien prend ici toute son importance, il répond aux interrogations et aux doutes de sa patiente, et s'assure de la bonne efficacité du traitement en lui prodiguant tous les conseils associés.

Table des illustrations

Tableau 1 . Teneur en fer (mg) pour 100g de produits comestibles courants. (2)	18
Tableau 2 . Besoins quotidiens en fer (4)	19
Tableau 3 . Répartition du fer (6)	21
Tableau 4 . Besoins en fer au cours de la grossesse (exprimés en milligrammes) (18).....	40
Tableau 5 . Diagnostic différentiel des anémies microcytaires (12)	45
Tableau 6 . Diagnostic différentiel des anémies inflammatoires et par carence en fer (23) ..	49
Tableau 7 . Evolution biologique au cours de la carence martiale (1)	56
Tableau 8 . Prévalence de l’anémie en fonction de la supplémentation (18)	62
Tableau 9 . Spécialités pharmaceutiques de sels de fer disponibles pour l’administration orale (3)	67
Tableau 10 . Effets indésirables relatifs aux médicaments décrits dans une étude en 2008 portant sur 291 patientes (47)	82
Figure 1 . Cycle du Fer (2)	23
Figure 2 . Représentation schématique des voies de régulation de l’expression de l’hepcidine	25
Figure 3 . Voie d’acquisition du fer par les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse (2).....	26
Figure 4 . Hème (8)	27
Figure 5 . Schéma de la molécule de ferritine (1)	29
Figure 6 . Variations de la ferritinémie en fonction de l’âge et du sexe (4).....	35
Figure 7 . Hémodilution de la grossesse (19)	41
Figure 8 . Schéma de la molécule d’hémoglobine (21)	44
Figure 9 . Hématies falciformes appelées également drépanocytes (25)	46
Figure 10 . Etapes du diagnostic des principales anémies (17)	50
Figure 11 . Anémies microcytaires (30).....	54
Figure 12 . Correction de l’anémie (nombre de patients en %) en fonction du taux d’hémoglobine (47).....	78
Figure 13 . Patients ayant récupéré un taux d’Hb > 12 g/dl et patients ayant augmenté leur taux d’Hb de plus de 3g/dl en fonction du temps (47)	79

<u>Figure 14 . Evolution du taux de ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine en fonction du temps (47)</u>	80
Équation 1 . Calcul du Volume Globulaire Moyen (exprimé en fL).....	32
Équation 2 . Calcul de la Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (exprimée en pg).....	33
Équation 3 . Principe du dosage du fer sérique	34
Équation 4 . Calcul de la Capacité Totale de Fixation (exprimée en $\mu\text{mol/l}$).....	37
Équation 5 . Calcul de la Capacité Latente de Fixation (exprimée en $\mu\text{mol/l}$) (1)	37
Équation 6 . Calcul du Coefficient de Saturation (exprimé en %)	38
Équation 7 . Formule de Ganzoni (42)	73

Bibliographie

1. **Valdiguié, P.** *Biochimie clinique*. [éd.] EMinter. 2e. 2000. pp. 99-117.
2. **Beaumont, C. et Girod, R.** *Métabolisme du fer: physiologie et pathologie*. [éd.] Elsevier Masson. 2010.
3. **G. Beucher, E. Grossetti, T.Simonet, M. Leporrier, M. Dreyfus.** Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. [éd.] Elsevier Masson. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*. 2011, 40, pp. 185-200.
4. **Doré, D.** *Biochimie clinique*. [éd.] Le Griffon d'Argile. 1994. pp. 123-140.
5. **M.P. Vasson, A. Jardel.** *Principes de nutrition pour le pharmacien*. [éd.] TEC et DOC. pp. 51-56.
6. **Murray, et al.** *Biochimie de Harper*. [éd.] de boeck. 4e édition. 2011. pp. 463, 570-573.
7. **Haddad, V. et Mas, R.** *Pharma mémo - Biochimie clinique*. [éd.] Vernazobres-Gregg. Paris : s.n., 2011. pp. 285-293.
8. **Beaumont, Carole.** *Le métabolisme du fer et sa régulation*. Mars 2011.
9. **Murray, Granner, Mays.** *Biochimie de Harper*. [éd.] Les Presses de l'U. Laval. 25. 2002. pp. 63- 73.
10. **Ledieu, D.** *Hémogramme rouge*. [éd.] Elsevier. 2003.
11. **Dieusaert, P.** *Guide pratique - Analyses médicales*. [éd.] Maloine. 5e édition. Paris : s.n., 2009. pp. 528-535 ; 1294-1297.
12. **F. Lefrère, O. Hermine.** *Anémie microcytaire*. [EMC] [éd.] Elsevier Masson. 2009. 1-1192.
13. *Diagnostic des anémies microcytaires.* **Casassus, P.** [éd.] Elsevier. 1998, Encycl Méd Chir. 4-0020.
14. **A. Fiacre, E. Plouvier, A.Vincenot.** *Examens de Laboratoire*. [éd.] Maloine. 2e édition. Paris : s.n., 2010. pp. 120-125; 348-353.
15. *Recommandations actuelles pour le traitement de l'anémie ferriprive.* **R-M. Schaefer, R. Huch, A. Krafft.** 105, 2007, Revue Médicale Suisse, Vol. 3, pp. 874-880.
16. **Laboratoires, ADMED.** <http://www.admed-ne.ch>. [En ligne] 2007. [Citation : 28 Octobre 2011.] Numéro 32.
17. **Comité de nutrition.** Fer et grossesse. [éd.] Elsevier. 1995, pp. 1209-1218.
18. **Arfi, J. S.** Anémies de la grossesse. [éd.] Elsevier. *Journal de pédiatrie et de puériculture*. 2004, 17, pp. 181-184.

19. **S. Hercberg, P. Galan, P. Preziosi.** La déficience en fer au cours de la grossesse en France. [éd.] Elsevier Masson. *Médecine et nutrition*. 2000, Vol. 1, 35, pp. 13-23.
20. **L. Jallades, O. Dupuis, J-P. Magaud.** Hémogramme et grossesse. [éd.] Elsevier Masson. *Revue francophone des laboratoires*. Avril 2010, 421, pp. 33-42.
21. **Varet, B.** Anémies. [En ligne] 2011. [Citation : 3 Novembre 2011.] <http://www.universalis.fr>.
22. **Perutz, M-F.** Hémoglobine. *Encyclopedia Universalis*. [En ligne] 2008. [Citation : 9 Novembre 2011.] <http://www.universalis-edu.com>.
23. **M. Dreyfus, F. Maloisel, D. Neuhart.** *Troubles hématologiques et grossesse*. [éd.] Hématologie EMC (Elsevier Masson SAS). 1996. 13-040-A-10.
24. **Bauduer, F.** *Anémies par troubles du métabolisme du fer*. [EMC, hématologie] [éd.] Elsevier Masson. 2009. 13-006-D-50.
25. **F. Lionnet, K. Stankovic, R. Girot.** *Drépanocytose de l'adulte*. Hématologie. Paris : Elsevier Masson, 2009. EMC. 13-006-D-16.
26. Drépanocytose. *site Web INSERM*. [En ligne] [Citation : 1 Décembre 2011.] <http://www.inserm.fr>.
27. **Saurin, J-C.** Exploration d'une anémie ferriprive. [éd.] Elsevier Masson. *La Presse Médicale*. 2010, 39, pp. 794-798.
28. **Yeager, S.** *Guide des alicaments*. [éd.] Marabout. 2000. pp. 389-392 ; 460-464.
29. **Rostan, V.** Anémie du post-partum: facteurs prédisposants et prévention. [éd.] Masson. *La Revue Sage-femme*. 2005, 4, pp. 165-171.
30. **D. Subtil, A. Sommé, E. Ardiet, S. Depret-Mosser.** Hémorragies du post-partum: fréquence, conséquences en termes de santé et facteurs de risque avant l'accouchement. [éd.] Masson. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004, 33 (suppl. au n°8), pp. 4S9-4S16.
31. **Tescari, J.** Prise en charge de l'anémie durant la grossesse et le post-partum. 2010. Université Henri Poincaré, Nancy I.
32. **Crimail, P.** *La consultation post-natale*. [éd.] Masson. 1994. p. 76.
33. **Chanarin, D. Rothman.** 1971, *British Medical Journal*, Vol. 2, pp. 81-84.
34. *Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce: un essai contrôlé.* **C. De Benazé, P. Galant, R. Wainter, S. Hercberg.** 2, 1989, *Revue d'épidémiologie et de santé publique*, Vol. 37, pp. 109-118.

35. *Iron. Consequences of deficiency, iron excess, and value of systematic supplementation.* **Sachet, P.** 26, 1997, Journal of Gynecology and Obstetric and Reproductive Biology, pp. 59-66.
36. **Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français.** *Recommandations pour la pratique clinique. Hémorragies du post-partum.* Haute Autorité de Santé. 2004.
37. *Anémies sévères du post-partum immédiat. Pratique clinique et intérêt du fer par voie intraveineuse.* **DE. Broche, C. Gay, S. Armand-Branger, L. Grangeasse, JJ. Terzibachian.** [éd.] Elsevier. 32, 2004, Gynecologie Obstétrique et Fertilité, pp. 613-619.
38. **J. Calop, S. Limat, C. Fernandez.** *Pharmacie clinique et thérapeutique.* [éd.] Elsevier Masson. 3e édition. Paris : s.n., 2008. pp. 493-508.
39. **C. Breymann, C. Honegger, W. Holzgreve, D. Surbek.** Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. [éd.] Springer-Verlag. *Arch Gynecol Obstet.* 2010, 282, pp. 577-580.
40. *eVidal.* [En ligne] 2011. [Citation : 2 Décembre 2011.] <http://use.evidal.net>.
41. **HAS.** *Synthèse d'avis de la commission de transparence - Ferrisat.* 2011.
42. **Prescrire.** Fer dextran intraveineux. *La revue Prescrire.* Mai 2009, Vol. 29, 307, p. 338.
43. **HAS.** Commission de la transparence - Ferinject. 30 Juin 2010.
44. **Afssaps.** *Résumé des caractéristiques du produit VENOFER.* 2011.
45. *Traitement de la carence en fer.* **C. Beglinger, C. Breymann.** 10 (3), 2010, Forum Med Suisse.
46. *Ferinject, premier fer injectable en ville.* **Galan, G.** [éd.] Groupe Liaisons. 2865 (cahier 1), 22 Janvier 2011, Le Moniteur des pharmacies, p. 17.
47. *Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia.* **C. Breymann, F. Gliga, C. Bejenariu, N. Strizhova.** [éd.] Elsevier Ireland. 101, 2008, International Journal of Gynecology and Obstetrics, pp. 67-73.
48. *Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial.* **MH Seid, RJ Derman, JB Baker, W Banach, C Goldberg, R Rogers.** 199, Octobre 2008, American Journal of Obstetrics and Gynecology, pp. 435.e1-435.e7.
49. *Large-dose intravenous ferric carboxymaltose injection for iron deficiency anemia in heavy uterine bleeding: a randomized, controlled trial.* **D. B. Van Wyck, and al.** Decembre 2009, Transfusion, Vol. 49, pp. 2719-2728.

50. *Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized and controlled trial.* **D. B. Van Wyck, and al.** 2, part 1, Aout 2007, American Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol. 110, pp. 267-278.
51. *Utilisation des globules rouges pour la compensation des pertes sanguines en chirurgie de l'adulte.* **consensus, Conférence de.** 14 (suppl.1), 1995, Ann Fr Anesth Réanim, pp. 1-117.
52. *Transfusion clinique et Biologique.* **A-S Ducloy-Bouthors, E. Blondé-Zoonekynd, E. Jaillette, P. Richart, C. Barre-Drouard, B. Wibaut, JC. Ducloy, J. Sicot, S. Depret-Mosser, A. Godier, S. Susen.** [éd.] Elsevier Masson. 17, 2010, pp. 273-278.
53. **Enseignants du Dumenat Phytothérapie , faculté de médecine Paris XIII.** *Phytothérapie; la santé par les plantes.* [éd.] Vidal. 2e édition. 2010. pp. 237-238.
54. **Horvilleur, A.** *Vademecum de la prescription en homéopathie.* [éd.] Elsevier Masson. 2e édition. 2011. pp. 25-27.
55. **Horvilleur, A.** *Guide familial de l'homéopathie.* [éd.] Hachette. Paris, 2011. p. 29.
56. **SJ Zhou, RA Gibson, CA Crowther, M Makrides.** Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose–response trial. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2009, 63, pp. 183-190.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2011/2012

Nom : DESROUSSEAUX
Prénom : AGATHE

Titre de la thèse : Anémie du post-partum : prise en charge et rôle du pharmacien d'officine.

Mots-clés : Anémie, post-partum, grossesse, obstétrique, supplémentation en fer, pharmacie clinique.

Résumé : Le fer est un oligoélément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Entre autres, il est incorporé dans l'hémoglobine et permet le transport de l'oxygène des poumons aux tissus. La grossesse est un état physiologique qui augmente les besoins en fer de l'organisme pour le transfert au fœtus et l'augmentation de la masse érythrocytaire. Une carence en fer peut-être responsable d'asthénie, de moindre résistance aux infections et de diminution des performances intellectuelles. L'anémie par carence martiale est définie chez la femme enceinte par un taux d'hémoglobine inférieur à 11g/dl au premier et troisième trimestre de grossesse, et inférieur à 10,5 g/dl au deuxième trimestre de grossesse. L'anémie du post-partum est la conséquence d'une anémie par carence martiale pendant la grossesse et/ou d'une hémorragie lors de la délivrance ou en post-partum. La prise en charge de la patiente doit-être rapide afin de restaurer les réserves en fer le plus vite possible et qu'elle retrouve toutes ses capacités. Des spécialités pharmaceutiques par voie orale sont disponibles et peuvent-être prescrites en prévention pendant la grossesse, ou en curatif en post-partum uniquement pour des anémies légères, leur délai d'efficacité étant très long et les effets indésirables gênants. Deux formulations de fer injectable sont disponibles aujourd'hui, l'une à l'hôpital, l'autre en pharmacie de ville. Elles permettent d'éviter la transfusion lorsque l'anémie sévère est bien tolérée, mais sont à risque de réactions plus graves, d'où la nécessité de toujours injecter la première dose à l'hôpital. Le pharmacien d'officine a un rôle essentiel dans la prévention de l'anémie du post-partum, tout d'abord pendant la grossesse, lorsque la femme enceinte se présente à la pharmacie avec une prescription de fer per os. En effet, la bonne compréhension du traitement et les conseils associés sont primordiaux pour une bonne adhérence de la patiente au traitement et donc une meilleure efficacité. En post-partum, le pharmacien aura pour rôle de rassurer la patiente sur son traitement, assurer un bon suivi de la restauration complète et durable des réserves, et prodiguer les mesures d'hygiène nécessaires afin qu'une autre anémie ne se réinstalle progressivement.

Membres du jury :

Président : Pascal ODOU, Pharmacien, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier, Université Lille 2 – CHRU de Lille

Assesseur : Bertrand DECAUDIN, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier, Université Lille 2 – CHRU de Lille

Membre(s) extérieur(s) : Dr Sophie DESURMONT, Praticien des hôpitaux dans le service de Gynécologie Obstétrique, GHICL St Vincent de Paul, Lille

Hervé DEBRUYNE, Docteur en Pharmacie, Rosières en Santerre