

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le 20 novembre 2015

Par M. Maxime DASSONNEVILLE

Métabolisme du fer et anémie par carence martiale

Membres du jury :

Président : Malika BALDUYCK, Maître de Conférences des Universités
– Praticien Hospitalier, Université Lille 2 – CHRU de Lille

Assesseur : Philippe GERVOIS, Maître de Conférences des
Universités, Université Lille 2

Membre extérieur : Serge BIECQ, Docteur en pharmacie, Saint-André-Lez-Lille



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :

Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice- présidents :

Professeur Alain DUROCHER

Professeur Régis BORDET

Professeur Eric KERCKHOVE

Professeur Eric BOULANGER

Professeur Frédéric LOBEZ

Professeur Damien CUNY

Professeur Benoit DEPREZ

Professeur Murielle GARCIN

Monsieur Pierre RAVAUX

Monsieur Larbi AIT-HENNANI

Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services :

Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :

Professeur Damien CUNY

Vice-Doyen, 1^{er} assesseur :

Professeur Bertrand DECAUDIN

Assesseur en charge de la pédagogie

Dr. Annie Standaert

Assesseur en charge de la recherche

Pr. Patricia Melnyk

Assesseur délégué à la scolarité

Dr. Christophe Bochu

Assesseur délégué en charge des
relations internationales

Pr. Philippe Chavatte

Assesseur délégué en charge de la vie étudiante

M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs :

Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie

M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

Liste des Maitres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie

M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme		Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle

Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

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

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

***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

Madame le Professeur Malika BALDUICK, je tiens d'abord à vous remercier, pour avoir accepté la présidence de ce jury. C'est en élève passionné que j'ai assisté à vos cours magistraux de biochimie et c'est lors de vos séances de travaux pratiques que j'ai pris un réel plaisir à suivre des études de pharmacie qui correspondaient parfaitement à mes envies.

J'adresse ensuite mes plus sincères remerciements à Monsieur Philippe GERVOIS pour avoir accepté d'encadrer cette thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et vos nombreux conseils au sein de notre belle Faculté.

Je remercie également Monsieur Serge BIECQ, membre extérieur de ce jury, maître de stage durant tout mon parcours et surtout ami, pour m'avoir appris par sa présence au quotidien ce beau métier qu'est le métier de pharmacien.

Je remercie aussi toute l'équipe de la pharmacie Ste Hélène : Clémentine, Margaux et Perrine. Merci à vous trois pour votre patience, vos conseils et votre bonne humeur quotidienne.

Je remercie ma famille, pour avoir cru en moi, m'avoir soutenu tout au long de mon cursus universitaire et m'avoir permis de devenir ce que je suis.

Un merci tout particulier à toi Maman, qui m'a très largement aidé dans mon travail bibliographique.

Merci également à toi Papa car, même vingt ans après, j'ai pu bénéficier (ou subir) les répercussions de ton passage remarqué dans cette Faculté.

Merci à Julie pour avoir partagé cette vie étudiante à mes côtés.

Une pensée à tous mes amis de la Faculté. Six années d'étude ne m'ont pas rassasié, j'espère vous voir encore longtemps.

Merci à mes amis de toujours, qui seront là pour toujours.

Je dédie cette thèse à mon Parrain, Gaëtan LESPAGNOL qui demeure dans nos cœurs à jamais.

Table des matières

Liste des abréviations et sigles utilisés.....	14
Introduction.....	16
I. Les fonctions du fer.....	17
A. Le fer: Un oligo-élément essentiel	17
B. Le fer dans tous ses états	18
1. Le fer héminique.....	19
2. Le fer non héminique	19
C. Les besoins en Fer	20
D. Où trouver du fer ?.....	22
II. L'absorption du fer.....	23
A. Le mécanisme de l'absorption intestinale	23
B. Les facteurs influençant l'absorption.....	25
1. Les facteurs augmentant l'absorption du fer	25
2. Les facteurs diminuant l'absorption du fer	25
C. La régulation de l'absorption	29
1. La régulation par IREP.....	29
2. La régulation par l'hépcidine	31
3. La régulation par HFE.....	32
III. Distribution et transport	33
A. Le transport entérohépatique.....	33
B. La ferritine	35
C. L'hémoglobine.....	35
1. Synthèse	35
2. Catabolisme	39
D. La myoglobine	39
	10

IV.	Exploration biologique	40
A.	Le bilan martial.....	40
1.	Dosage du fer sérique : La sidérémie	40
2.	Dosage de la transferrine	41
3.	Dosage de la ferritine	43
4.	Dosage des récepteurs solubles à la transferrine	43
5.	Dosage de la ferritine érythrocytaire	43
6.	La coloration de Perls	44
7.	L'absorption intestinale du fer	44
8.	Exploration dynamique au fer 59 injecté	45
9.	Conclusion sur les marqueurs à doser.....	45
B.	L'hémogramme	47
V.	La carence en fer.....	48
A.	Mécanismes possibles de la carence en fer.....	48
1.	Perte par saignement	48
2.	Malabsorption	50
3.	Carence d'apport	51
B.	De la carence en fer à l'anémie.....	53
1.	Première phase : la carence infra clinique	53
2.	Deuxième phase : la carence mineure	53
3.	Troisième phase : l'anémie.....	53
VI.	L'anémie par carence martiale.....	55
A.	Généralité sur les anémies	55
B.	Epidémiologie.....	57
1.	L'âge.....	57
2.	Le sexe	58
3.	L'état physiologique	58

4.	L'état pathologique	59
5.	Les conditions environnementales et socio-économiques	59
C.	Comparaison de différentes études de prévalences	59
1.	Etude en France chez la femme asthénique non-ménopausée.....	59
2.	Etude aux Etats-Unis chez les différents profils de population.....	60
3.	Etude en Guyane chez les femmes enceintes	60
4.	Estimation de l'OMS entre 1990 et 1995	61
D.	Signes cliniques	62
1.	Les signes classiques de l'anémie	62
2.	Les signes spécifiques de l'anémie par carence en fer.....	63
3.	La théorie de l'altération cardiaque dès la carence	64
E.	Diagnostic biologique	66
1.	Vers une simplification	66
2.	Fiche de bon usage de l'HAS.....	68
VII.	Les traitements.....	70
A.	Quels patients traiter ?	70
B.	La prise en charge chez l'adulte (curatif)	70
1.	Origine de la carence en fer	70
2.	Modalité de supplémentation en sel de fer	71
C.	La prise en charge chez l'enfant (curatif)	73
D.	La prise en charge chez la femme enceinte (préventif)	73
E.	Les traitements substitutifs.....	74
1.	Les sels de fer par voie orale	74
2.	Le fer par voie injectable	84
3.	La transfusion sanguine	87
F.	Conseils à l'officine.....	88
VIII.	Illustration par un cas clinique	89

A. Le cas	89
B. L'Interprétation	90
1. Analyse de l'hémogramme	90
2. Diagnostic différentiel	92
3. Prévion du bilan martial	92
4. Analyse clinique	93
5. Prise en charge thérapeutique	93
IX. Avis défavorable au maintien du remboursement d'une association FER/Vitamine B9	
95	
Table des illustrations	98
Bibliographie	100

Liste des abréviations et sigles utilisés

AMM: Autorisation de Mise sur la Marché

ANDEM: Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale

ARNm: Acide RiboNucléique Messenger

As: Arsenic

CCMH: Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

Cd: Cadmium

CNAMTS: Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CO: Monoxyde de Carbone

DcytB: Delta Cytochrome B

DMT1: *Divalent Metal Transporter 1*, Transporteur de métaux divalents

E Coli: *Escherichia Coli*

Enz: Enzyme

Fe: Fer

FEVG: Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

FR: Fraction de Raccourcissement

GR: Globule Rouge

HAS: Haute Autorité de Santé

Hb: Hémoglobine

HbA: Hémoglobine Adulte

HbF: Hémoglobine Fœtale

HFE: protéine de l'hémochromatose humaine

Hg: Mercure

His: Histidine

IRE : *Iron Responsive Element*, Élément de Réponse au Fer

IV : Intraveineux

Leu : Leucine

Mn : Manganèse

Ni : Nickel

NO: Monoxyde d'Azote

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

Pb: Plomb

Phe: Phenylalanine

PICA: *persistent craving and compulsive eating of nonfood substances,*

Pro: Proline

RTf: Récepteur à la transferrine

Ser: Serine

SMR: Service Médical Rendu

SRE: Système Réticulo Endothélial

T ½: Temps de demi-vie

TCMH: Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine

Tf: Transferrine

Thr: Thréonine

Val: Valine

VGM: Volume Globulaire Moyen

Zn: Zinc

Introduction

Selon l'OMS, on définit sous le terme d'anémies carentielles tout état pathologique dans lequel la teneur du sang en hémoglobine (ou hémoglobinémie) est devenue anormalement faible à la suite de la carence en un ou plusieurs nutriments essentiels, et ce quelle que soit la cause de la carence.

Le fer est un oligo-élément essentiel, c'est-à-dire qu'il ne peut pas être synthétisé par l'organisme alors qu'il joue un rôle indispensable. L'alimentation est le seul moyen de s'en procurer.

Le fer est essentiel au transport de l'oxygène et à la synthèse des globules rouges dans le sang. C'est également un constituant des mitochondries. Enfin, il intervient dans le renouvellement cellulaire, dans la synthèse d'hormones et de neurotransmetteurs.

Dans l'organisme, le fer a son propre système de transport, de stockage et de régulation.

La carence en fer touche un demi-milliard de personnes selon l'OMS. Les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et les enfants représentent les populations la plus touchées. Il existe une inégalité de prévalence de la carence en fer entre les pays industrialisés et les pays non industrialisés.

Le déficit en fer peut résulter de plusieurs mécanismes possibles, éventuellement associés et l'anémie n'est atteinte qu'après plusieurs mois.

On parlera alors d'anémie par carence martiale ou d'anémie ferriprive.

Je vous présenterai un cas clinique en fin de thèse qui permettra d'illustrer le diagnostic et les traitements de l'anémie par carence martiale.

I. Les fonctions du fer

A. Le fer: Un oligo-élément essentiel

Les oligoéléments interviennent dans des réactions chimiques de l'organisme et jouent un rôle indispensable, même s'ils ne représentent que moins de 1 % de la masse du corps humain.

On appelle oligo-élément « essentiel », un oligo-élément qui ne peut être synthétisé par l'organisme ; Il doit donc être apporté par l'alimentation.

Sont considérés comme des oligoéléments essentiels : le chrome, le fer, le fluor, l'iode, le cobalt, le magnésium, le cuivre, le manganèse, le molybdène, le nickel, le sélénium, le vanadium, le zinc et l'étain. (1)

Un excès, un déficit ou une carence en oligo-élément peut dérégler des mécanismes essentiels au bon fonctionnement du corps humain, pouvant aller jusqu'à provoquer différents troubles ou maladies bénignes ou graves.

Notre alimentation ne suffit pas toujours à apporter les quantités nécessaires en oligo-éléments du fait des techniques de culture intensive et de raffinage des aliments. Le raffinage des céréales retire les enveloppes des graines ce qui permet d'avoir une farine dite blanche ; Or c'est à l'intérieure de cette enveloppe que se trouvent les fibres, les vitamines et les oligo-éléments. De plus, nos modes de conservation ou de cuisson des aliments les appauvrissent en oligo-éléments. (2)

Le fer est donc un oligo-élément qui présente différentes fonctions.

- Le FER est essentiel au transport de l'oxygène (hémoglobine, myoglobine) et à la formation des globules rouges dans le sang (érythropoïèse).
- Il est un constituant essentiel des mitochondries, puisqu'il entre dans la composition de l'hème du cytochrome C.
- Il joue un rôle dans le renouvellement cellulaire, dans la synthèse d'hormones et de neurotransmetteurs. (3)

B. Le fer dans tous ses états

Le fer est un élément chimique de symbole Fe et de numéro atomique 26. Il appartient à la classe des métaux de transition (Figure 1). Il se décline en cation divalent : le fer ferreux Fe^{2+} ; et en cation trivalent : le fer ferrique Fe^{3+} . Il est donc capable d'établir différentes liaisons en fonction de son état d'oxydation (Figure 2).

Tableau périodique des éléments

Le tableau périodique des éléments est présenté avec les éléments classés par groupe (IA à VIIA) et période (1 à 7). Le fer (Fe) est mis en évidence en rouge, avec son numéro atomique 26 et sa masse atomique relative 55.845. Les éléments sont colorés selon leur catégorie : métaux alcalins (rouge), alcalino-terreux (orange), lanthanides (jaune), actinides (vert), métaux de transition (bleu), métaux pauvres (gris), métalloïdes (vert), non-métaux (jaune), halogènes (orange), gaz nobles (bleu). Les éléments sont également classés par état d'oxydation : primordial (bleu), désintégration d'autres éléments (jaune), synthétique (vert).

Figure 1: Tableau périodique des éléments (4)

Diagramme de configuration électronique du fer (Fe) et de ses ions Fe^{2+} et Fe^{3+} . Les orbitales sont représentées par des boîtes, et les électrons par des flèches (↑ et ↓).

Orbitale	1s	2s	2p	3s	3p	3d	4s
Fe	↑↓	↑↓	↑↓↑↓↑↓	↑↓	↑↓↑↓↑↓	↑↓↑↑↑↑↑↑	↑↓
Fe^{2+}	↑↓	↑↓	↑↓↑↓↑↓	↑↓	↑↓↑↓↑↓	↑↓↑↑↑↑↑↑	
Fe^{3+}	↑↓	↑↓	↑↓↑↓↑↓	↑↓	↑↓↑↓↑↓	↑↑↑↑↑↑↑↑	

Figure 2 : Etats d'oxydation du fer (5)

1. Le fer héminique

Le fer héminique (Fe^{2+}) est celui que l'on trouve dans les tissus animaux (les viandes et les poissons). Il est bien absorbé par l'organisme (15 à 20 % du fer héminique est absorbé).

Il entre dans la composition de :

- L'hémoglobine (60 % du fer total) servant au transport de l'oxygène vers les cellules.
- La myoglobine (5 % du fer total) servant à la respiration musculaire.
- Des enzymes de la respiration cellulaire comme les cytochromes, les oxydases, les peroxydases, les catalases, les enzymes du cycle de Krebs (0,3 % du fer total) servant à des réactions d'oxydo-réduction (Figure 3).

Le fer héminique est donc dit fonctionnel car il est directement impliqué dans l'érythropoïèse et l'oxygénation des organes.

2. Le fer non héminique

Le fer non héminique (Fe^{3+}) est celui que l'on trouve dans les céréales, les fruits, les légumes les légumes. Il est mal absorbé par l'organisme (3 à 5 % du fer non héminique est absorbé).

Il est utilisé pour :

- Les réserves : 35% du fer total est inclus dans la ferritine et l'hémosidérine.
- Le fer de transport: 0,005g du fer total est lié à la transferrine (Figure 3). (3)

Compartiment fonctionnel [■]

- Hémoglobine	2,4 g (60%)	}	FER HEMINIQUE (Fe ²⁺)
- Myoglobine	0,2 g (5%)		
- Enzymes respiratoires cellulaires (cytochromes, oxydases, peroxydases, catalases, enz du Krebs)	0,01 g		
- Fer plasmatique lié à la transferrine et fer des liquides extracellulaires	0,005 g	}	FER NON HEMINIQUE (Fe ³⁺)
- Fer des <u>réserves</u> (ferritine, hémosidérine)	1,4 g (35%)		
TOTAL	~ 4 g		

Figure 3 : Répartition du fer héminique et non héminique (3)

C. Les besoins en Fer

Le métabolisme du fer s'effectue de façon fermée : les apports doivent compenser strictement les pertes sous peine d'entraîner à moyen terme une carence ou une surcharge potentiellement pathologique.

L'organisme contient environ 4 grammes de fer au total.

Les apports, strictement alimentaires, sont d'environ 10 à 20 mg/j mais l'absorption entérocytaire ne représente que 5 à 10% des quantités ingérées (soit environ 1mg/j).

Les pertes sont d'environ 1mg/j, Elles s'expliquent par des pertes cellulaires et des sécrétions (desquamation des cellules digestives, des cellules cutanées et des phanères ; sueur, urine, bile ou sécrétion lactée).

Les pertes ne peuvent pas être régulées, contrairement aux apports.

Il y a également un équilibre entre la consommation et le recyclage du fer lors de l'érythropoïèse (synthèse de globule rouge dans la moelle osseuse) et la phagocytose (destruction des globules rouge par le système réticulo-endothélial). (Figure 4)

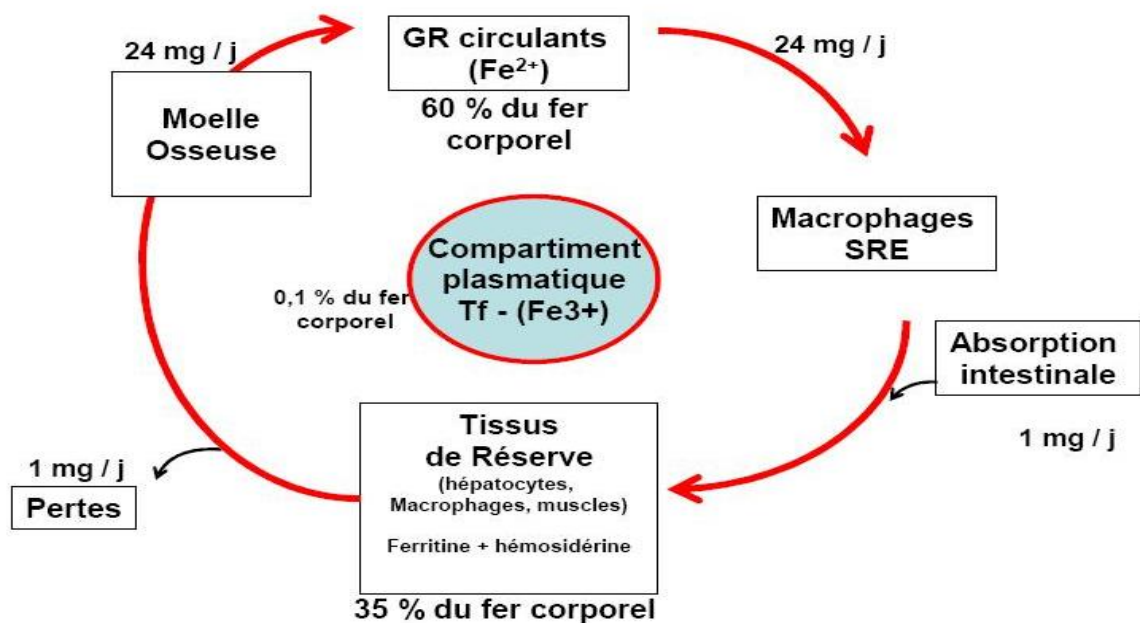


Figure 4: La boucle du fer (3)

Plus en détail, les besoins pour un homme sont de 1 mg/j et pour une femme de 2 mg/j

Il y a une augmentation physiologique des besoins en fer au cours de la vie d'une femme :

- Femme en période de menstruation : 8 à 20 mg/mois

Nous verrons par la suite que les pertes en fer par saignement physiologique ou pathologique sont particulièrement explorées dans l'anémie par carence martiale. En effet, il faut savoir qu'un litre de sang contient 500mg de fer.

- Femme enceinte : 3-6 mg/j en moyenne.

Chez la femme enceinte l'augmentation des besoins est liée à l'augmentation de la masse érythrocytaire, à la constitution des réserves du fœtus et à la constitution du placenta. Au premier trimestre les besoins sont faibles, de l'ordre de 80mg en tout sur 3 mois. Ils augmentent par la suite : 390mg pour le 2^e trimestre et 580mg pour le 3^e. En tout 1000mg en 9 mois seraient nécessaires. A partir du 4^e mois les besoins atteignent 25mg par jour ce qui est pratiquement impossible à combler avec une alimentation non supplémentée. (6)

- Femme allaitante : 3 mg/j

Chez la femme allaitante il y a également des pertes de sang lors de la délivrance.

Enfin les besoins pour les nourrissons et les adolescents sont augmentés. On estime qu'un apport supplémentaire de 0,5mg/jr est nécessaire (7)

Ces augmentations physiologiques des besoins sont une des raisons pour lesquelles les femmes enceintes et les enfants représentent une population à risque de carence en fer.

D. Où trouver du fer ?

Voici un tableau illustrant la teneur en fer de quelques aliments pour 100 g.

Pour 100g cuits	Teneur en fer (en mg/100g)
Viandes rouges	2,2 à 4
Viandes blanches	1,1 à 2
Jambon	1 à 1,1
Saucisson	1,2 à 1,3
Poissons	0,5 à 2,3
Palourdes	28
Huîtres, moules	5 à 9
Œufs	1,8 à 1,9
Foie et rognons	6 à 14
Volaille, lapin	1,3 à 2,7
Légumes	0,3 à 1,6
Epinards	2,4
Fruits	0,2 à 0,4
Légumes secs	1,8 à 3,3
Pommes de terre	0,2 à 0,4
Avocat	1

Figure 5: Teneur en fer des aliments (8) (9) (6)

On remarque donc que les viandes rouges, le foie et les rognons (en rouge Figure 5) présentent une grande teneur en fer et que le fer contenu est du fer héminique ; il est donc bien absorbé par l'organisme (10%).

Les épinards (en vert Figure 5) sont réputés pour leur teneur en fer ; Les parents se sont longtemps évertués à en faire manger à leurs enfants en s'appuyant sur le personnage « Popeye » qui tirait sa force des fameux légumes verts, mais le fer contenu est sous forme non héminique. Il sera donc très mal absorbé (3 à 5%). Les épinards ne sont donc pas une bonne source de fer, mais on peut tout de même noter qu'ils sont riches en fibres, en vitamines et en minéraux antioxydants. Leurs intérêts nutritionnels et diététiques restent donc indéniables.

II. L'absorption du fer

A. Le mécanisme de l'absorption intestinale

L'absorption digestive du fer représente la seule voie d'entrée du fer en situation normale.

Le fer se solubilise dans l'estomac puis son absorption intestinale est maximale au niveau de la muqueuse duodénale proximale.

L'absorption est assurée par les entérocytes matures présents au sommet des villosités intestinales.

L'absorption intestinale du fer dépend de sa forme chimique :

Le Fer héminique est directement absorbé par la muqueuse intestinale grâce à un récepteur non clairement identifié. L'hème permet de présenter le fer sous forme ferreux. De plus, les viandes contiendraient des substances qui favoriseraient l'absorption digestive. C'est pourquoi le coefficient d'absorption du fer héminique est de l'ordre de 15 à 20%.

Le Fer non héminique nécessite un mécanisme beaucoup plus complexe mais connu. Les végétaux contiennent des substances telles que les fibres alimentaires insolubles et le phytates qui limitent l'absorption du fer en le complexant. C'est pourquoi le coefficient d'absorption est plus faible ; de l'ordre de 3 à 5%. (10)

Cependant le fer doit se présenter sous la forme Fe^{2+} afin d'être pris en charge par un transporteur ; le DMT1 (*Divalent Metal Transporteur type 1*) qui n'est capable de prendre en charge que des cations divalents (Fe^{2+} , Zn^{2+} , Mn^{2+} , Co^{2+} , Cd^{2+} , Ni^{2+} , Pb^{2+}).

C'est pourquoi les villosités duodénales sont équipées le cytochrome B duodéal (ou DcytB) qui possède une réductase permettant la transformation du Fe^{3+} en Fe^{2+} .

Deux destinées seront alors possibles. (Figure 6) (3)

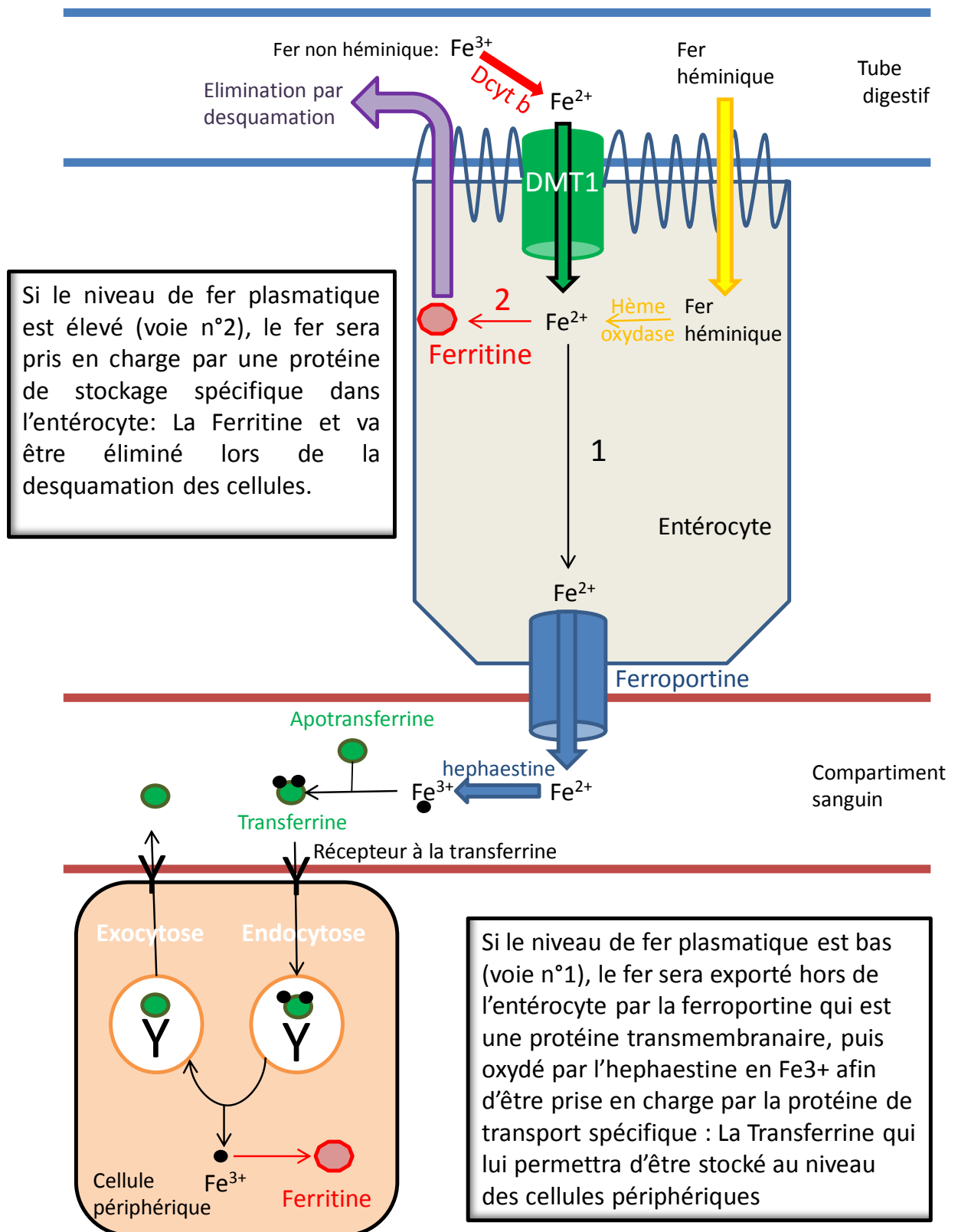


Figure 6: Schéma général de l'absorption et de la distribution du fer

B. Les facteurs influençant l'absorption

1. Les facteurs augmentant l'absorption du fer

L'acide ascorbique (vitamine C) augmente l'absorption du fer, vraisemblablement selon deux mécanismes : en réduisant le fer non héminique en fer héminique et en prévenant sa chélation par les phytates.

2. Les facteurs diminuant l'absorption du fer

A l'inverse, Il y a une diminution de l'absorption :

- Après une gastrectomie.
- En cas d'utilisation de certains médicaments comme les antiacides (Maalox, Gaviscon).
- En cas de consommation d'aliments riches en Phytates. On trouve ces sels minéraux dans les aliments d'origine végétale (fruits oléagineux et céréales). Ils sont connus pour s'associer au fer non héminique et le rendre insoluble. (11)
- En cas de consommation de thé (à cause de l'acide tannique) ou de lait (à cause du calcium).
- En cas d'accélération du transit. Le temps de contact intestinal diminue donc l'efficacité de l'absorption diminue.
- Dans certains régimes alimentaires comme la géophagie ou « pica » (le fait de manger de la terre, principalement de l'argile, de façon compulsive).



Figure 7: Un enfant à Madagascar tient un morceau de " Vato malemy , " un sédiment de la rivière (12)



Figure 8: Fabrication de biscuits à base de terre, de sel et de graisse végétale à Port -au-Prince, Haïti (13)

Cette géophagie est très répandue dans certaines cultures africaines et sud-américaines. En effet, certaines cultures partagent la croyance que la terre comporte des valeurs nutritives. Les bienfaits de la terre seraient :

- La stimulation du système immunitaire par apport de composants immunogéniques.
- Le renforcement des barrières intestinales par un effet de protection directe sur la muqueuse intestinale.
- Des propriétés anti pyrosis et anti vomitive par augmentation du PH gastrique, particulièrement recherchées durant la grossesse.
- Des propriétés antitoxiques par un effet chélateur sur certains toxiques du contenu intestinal.

Le problème est que le fer est séquestré par l'argile dans l'intestin par ce même effet chélateur. Il ne peut donc plus être absorbé. Cette population est donc fortement touchée par la carence en fer.

A ce problème s'ajoute :

- Le risque d'intoxication aux métaux lourds (Pb, Hg, As etc.) et aux pesticides.
- Le risque d'infections par des bactéries, des virus ou encore des parasites (Toxocara, Ascaris, Trichuris).
- La constipation presque systématique avec risque d'occlusion intestinale.

Cette cause d'anémie est très peu recherchée dans les pays développés. Cependant on a constaté que ce phénomène été très répandu chez les populations migrantes ; particulièrement lorsque le voyage se fait d'un pays pauvre vers un pays riche. En effet, les communautés de migrants se procurent cette terre afin de fournir les nouveaux arrivants, pour la plupart perdus et présentant un syndrome de manque. Cet argile possède plusieurs noms différents en fonction des communautés (« mabele, craie africaine, kaolin, Kalaba, craie, calabash chalk, calabash stone, Kaolin, claie, argile ou Nzu»). (Figure 9, Figure 10, Figure 11)



Figure 9: 1kg de Nzu du Nigeria

Figure 10: 300g de Kalaba du Togo

Figure 11: 1kg de Mabele du Cameroun (14)

Lors d'une suspicion d'anémie chez une personne migrante, une simple question sur la prise ou non d'une de ces substances pourrait permettre d'éviter des investigations coûteuses et parfois pénibles pour les patients. (15)

La revue médicale d'où proviennent ces informations date de mars 2012.

Depuis, une explosion du flux migratoire a lieu des pays africains vers l'Europe avec des fortes populations érythréennes, somaliennes ou encore nigériennes, particulièrement atteintes par le phénomène PICA.

Deux tableaux (Figure 12 et Figure 13) issus d'un article du monde.fr d'avril 2015 nous montrent cette explosion du flux migratoire. Une formation des professionnels de santé à l'échelle européenne est nécessaire.

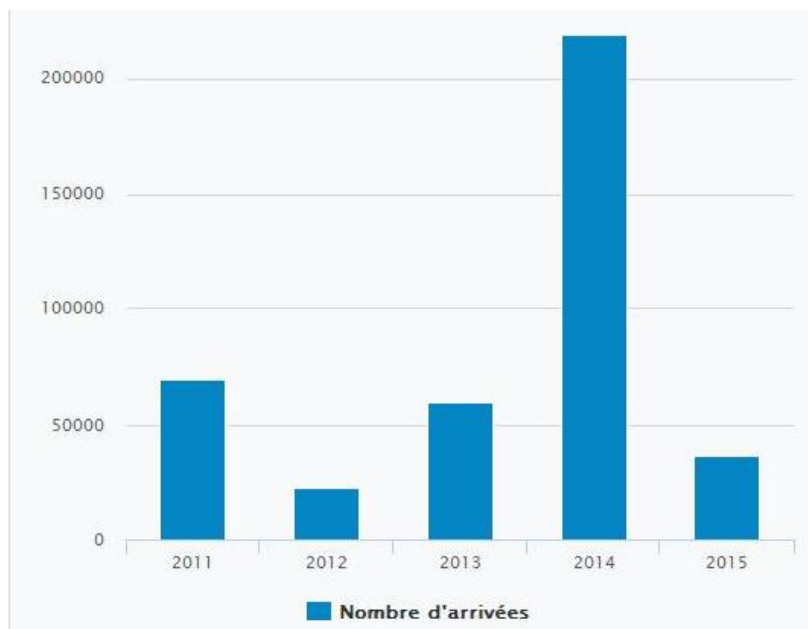


Figure 12: Traversées de migrants en méditerranée au 21 avril 2015

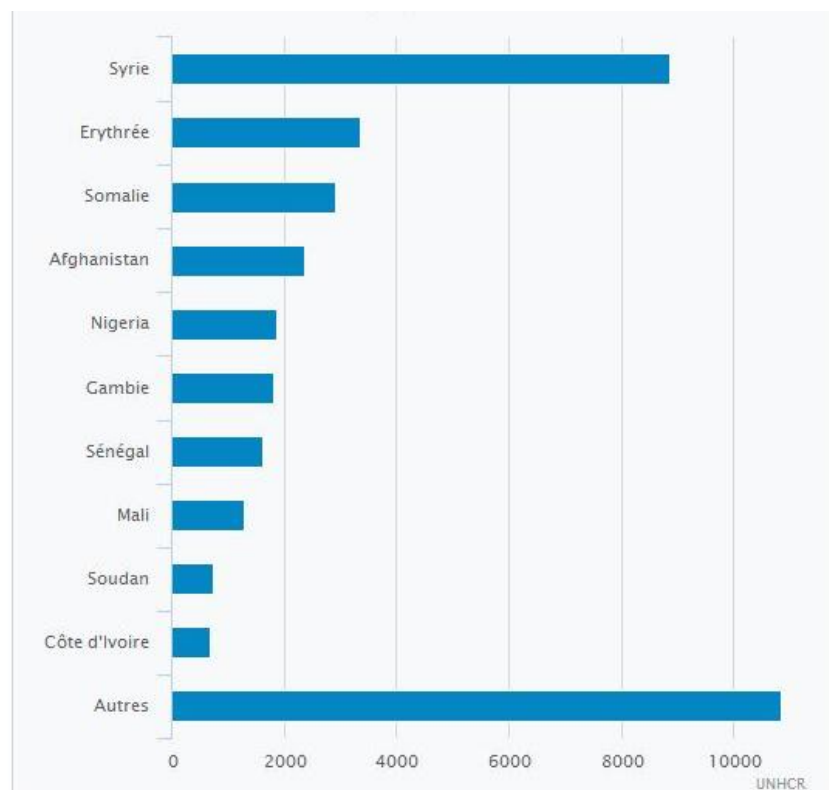


Figure 13: Arrivées par nationalité sur les côtes d'Italie, de Malte et de Grèce entre janvier et avril 2015

C. La régulation de l'absorption

Il n'existe aucun mécanisme de régulation des pertes en fer, c'est donc uniquement au niveau de l'absorption que se fait la régulation du stock en fer de l'organisme.

Dans certaines situations physiologiques (grossesse, allaitement, croissance) ou pathologiques (perte excessive de fer), l'absorption du fer est augmentée afin de compenser les carences. (10)

Il existe trois principaux mécanismes de régulation de l'absorption.

1. La régulation par IREP

Si la quantité de fer plasmatique est élevée, l'entérocyte immature va augmenter sa synthèse de ferritine (stockage) et diminuer sa synthèse de DMT1 (transporteur). Une fois mature, il présentera donc peu de transporteurs et beaucoup de ferritine ce qui diminuera l'efficacité de l'absorption du fer alimentaire.

Inversement, si la quantité de fer plasmatique est faible, l'entérocyte immature va augmenter sa synthèse de transporteur et diminuer sa synthèse de ferritine. Une fois mature, il présentera beaucoup de transporteurs et peu de ferritine. Le fer sera plus facilement absorbé et moins éliminé.

Cette régulation est assurée par les protéines régulatrices du fer (IREP) (3).

Les protéines régulatrices du fer (ou IREP) sont des protéines capables de se fixer sur une partie spécifique de l'ARN messenger nommé élément de réponse au fer (ou IRE, iron responsive element). Ces protéines représentent un des acteurs principaux dans la régulation du métabolisme du fer.

En cas de carence en fer, l'IREP interagit avec l'ARNm entraînant :

- Un blocage de la traduction de l'ARNm ferritine (inhibition de la synthèse de la ferritine).
- Une protection de l'ARNm Transferrine, ferroportine, DMT1 (augmentation de la synthèse)

a) IREP et ferritine

L'ARNm de la ferritine contient dans sa région 5' non traduite une structure tige-boucle terminée par un élément de réponse au fer (IRE) (Figure 14). Cette structure tige-boucle fixe une protéine de 90kd appelée IREP qui bloque l'initiation de la traduction.

Lorsque le taux de fer augmente, l'IREP fixe du fer sous la forme d'un centre Fer-Souffre. L'IREP ayant fixé du fer, il ne peut plus se fixer à l'ARNm car les sites de fixation du fer et de l'ARNm se recouvrent largement.

Ainsi, en présence de fer, l'ARNm de la ferritine est libéré de l'IREP et il est traduit pour donner de la ferritine qui séquestre l'excès de fer.

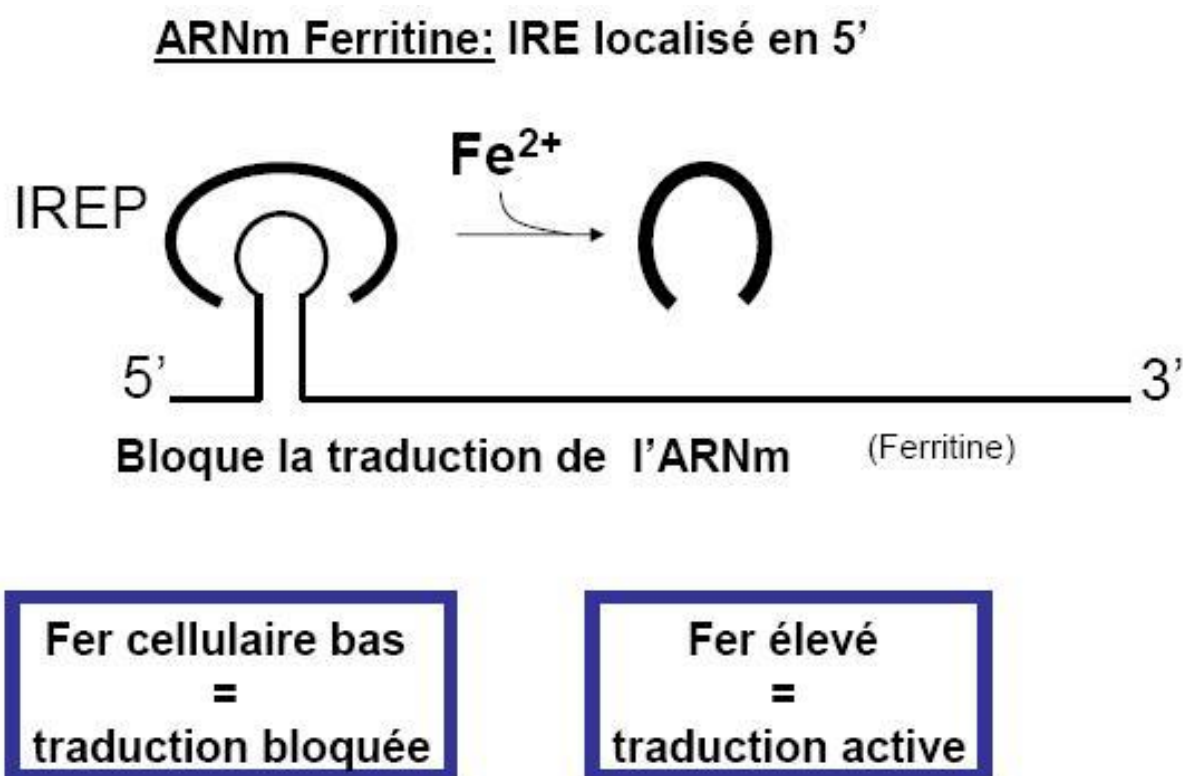


Figure 14: Régulation par IREP de la synthèse de Ferritine

b) IREP et DMT1

Cette fois ci, l'IREP va se lier à l'ARNm de DMT1 en 3' (Figure 15) ce qui va induire une protection vis-à-vis des nucléases. La stabilité de l'ARNm va augmenter et l'expression de DMT1 sera favorisée.

Si le fer cytosolique est abondant, l'IREP va perdre sa capacité de fixation à l'ARNm qui sera plus vulnérable et donc plus facilement dégradé. L'expression de DMT1 sera donc diminuée.
(3)

ARNm DMT1 et Rc Tf: IRE localisé en 3'

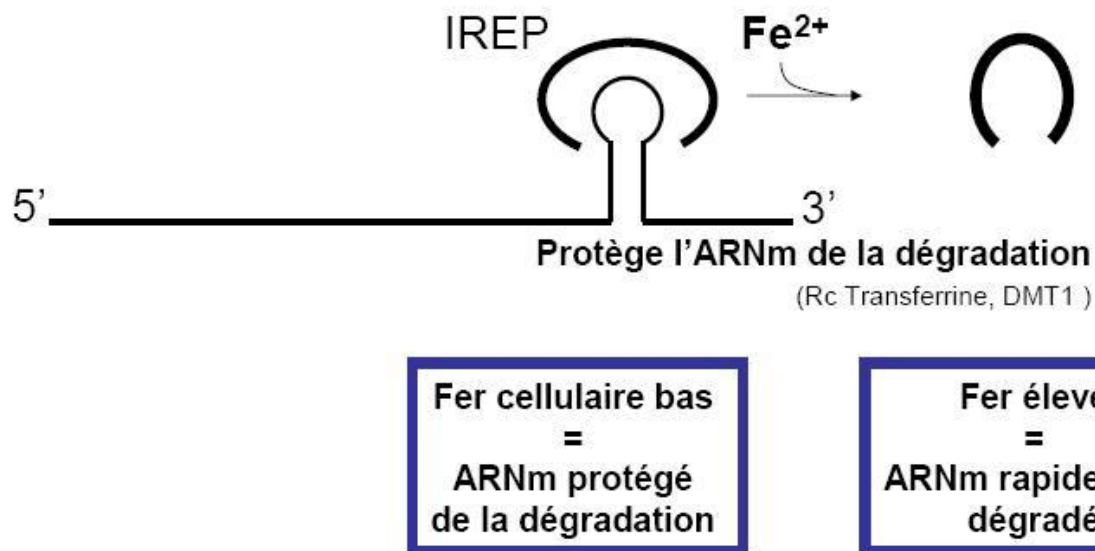


Figure 15: Régulation par IREP de la synthèse de DMT1

2. La régulation par l'hépcidine

L'hépcidine joue aussi un rôle majeur dans le contrôle de l'absorption. C'est un petit peptide hormonal synthétisé par le foie (« hep » pour hépatocyte et « idine » pour son activité antimicrobienne). Elle se fixe sur la ferroportine présente sur les membranes des cellules, provoque son endocytose et sa dégradation. Pour rappel, la ferroportine permet le transport du fer des entérocytes vers la circulation sanguine. (Figure 6)

Le fer reste à l'intérieur des entérocytes et des macrophages ce qui diminue sa concentration plasmatique. L'expression de l'hépcidine est augmentée en cas de surcharge en fer et elle est diminuée en cas d'anémie ou d'hypoxie.

Cette hépcidine est également très fortement produite dans les situations d'infections et d'inflammations, provoquant la séquestration du fer. La diminution des niveaux de fer plasmatique qui en résulte contribue à l'anémie inflammatoire (Figure 16).

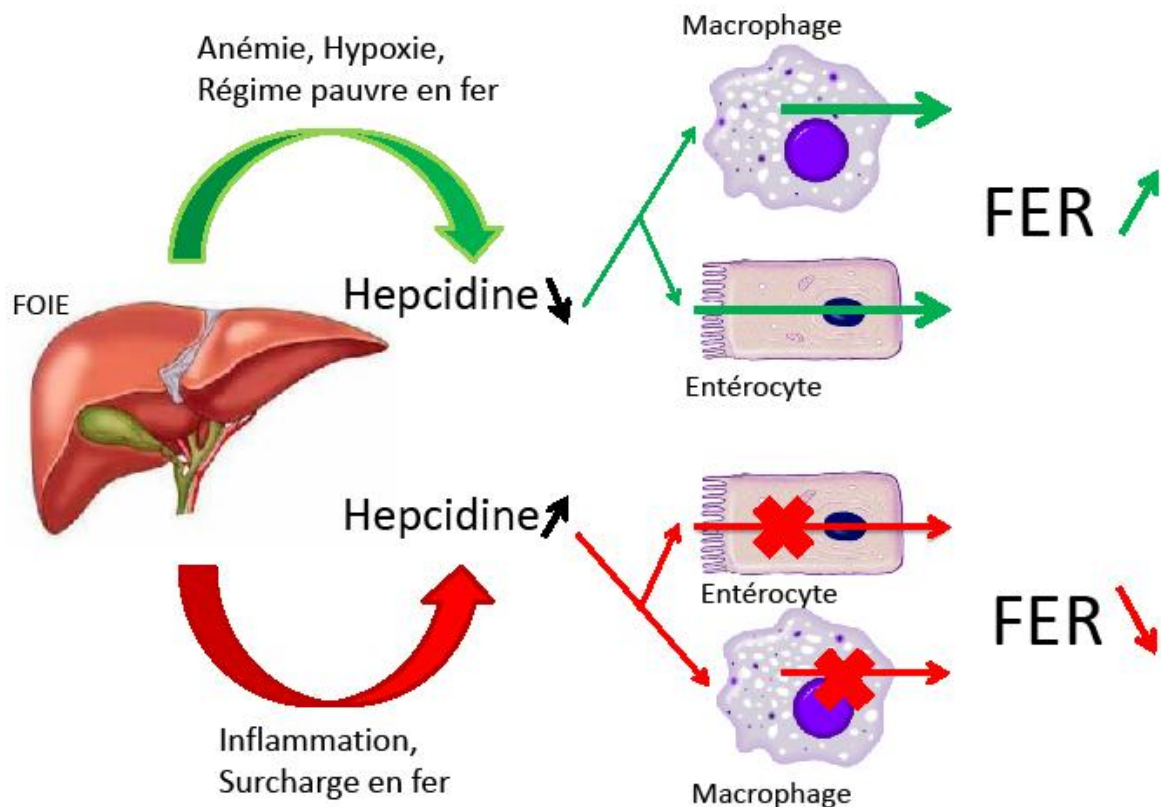


Figure 16: Régulation du fer par l'hepcidine (3)

3. La régulation par HFE

Le dernier mécanisme de régulation est basé sur une protéine : l'HFE (protéine de l'hémochromatose humaine).

En cas de surcharge en fer, cette protéine stimule la synthèse d'hepcidine ainsi que celle des récepteurs à la transferrine. (17)

L'hémochromatose héréditaire est une maladie due à une absorption excessive du fer alimentaire au niveau du duodénum. C'est une mutation au niveau du gène de l'HFE qui entraîne un défaut de sa synthèse ce qui empêche la régulation de l'absorption du fer. (18)

III. Distribution et transport

A. Le transport entérohépatique

La fonction de la transferrine est le transport du fer de l'intestin vers les réserves hépatiques et vers les réticulocytes.

Cette transferrine est une Béta 1 Glycoprotéine, dimérique (S1 et S2), synthétisée par le foie et physiologiquement saturée au 1/3 de sa capacité (Cs=33%)

Chaque transferrine peut transporter jusqu'à 2 molécules de fer à l'état ferrique (Figure 17).

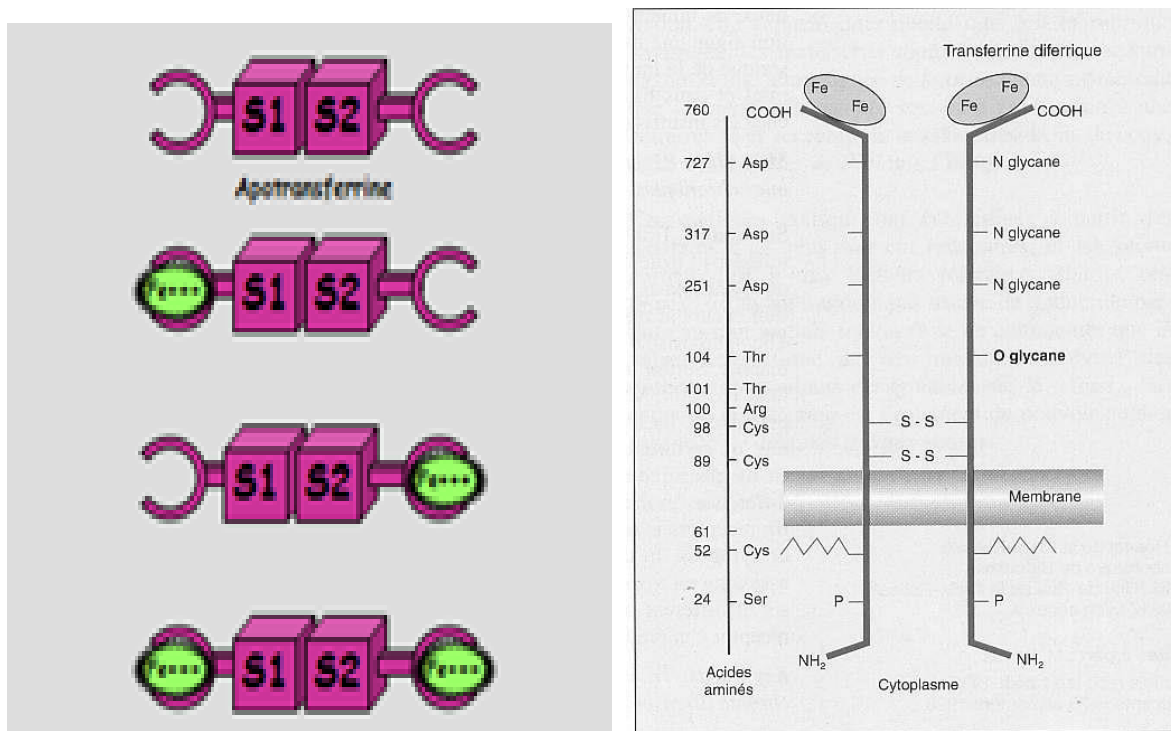


Figure 17: Les 4 formes de la transferrine (à gauche) et le récepteur à la transferrine (RTf, à droite) (3)

Le récepteur à la transferrine (RTf) est une glycoprotéine dimérique de 2 sous-unités identiques liées par des ponts disulfures. Il possède un large domaine extracellulaire qui lui permet de lier 2 molécules de transferrines. (Figure 17)

De plus, son affinité est plus forte pour les transferrines chargées en fer. L'ordre d'affinité est donc le suivant:

Transferrine diferrique > Transferrine monoferrique > Apo transferrine. (19)

Ce récepteur est situé à la surface des cellules et son expression est quasi ubiquitaire (non exprimé sur les globules rouges). Lorsqu'une transferrine se fixe sur le récepteur, le complexe formé est internalisé et le fer transporté par la transferrine est relâché dans la cellule pour être pris en charge par la ferritine. Le récepteur et l'apotransferrine sont recyclés. (Figure 18).

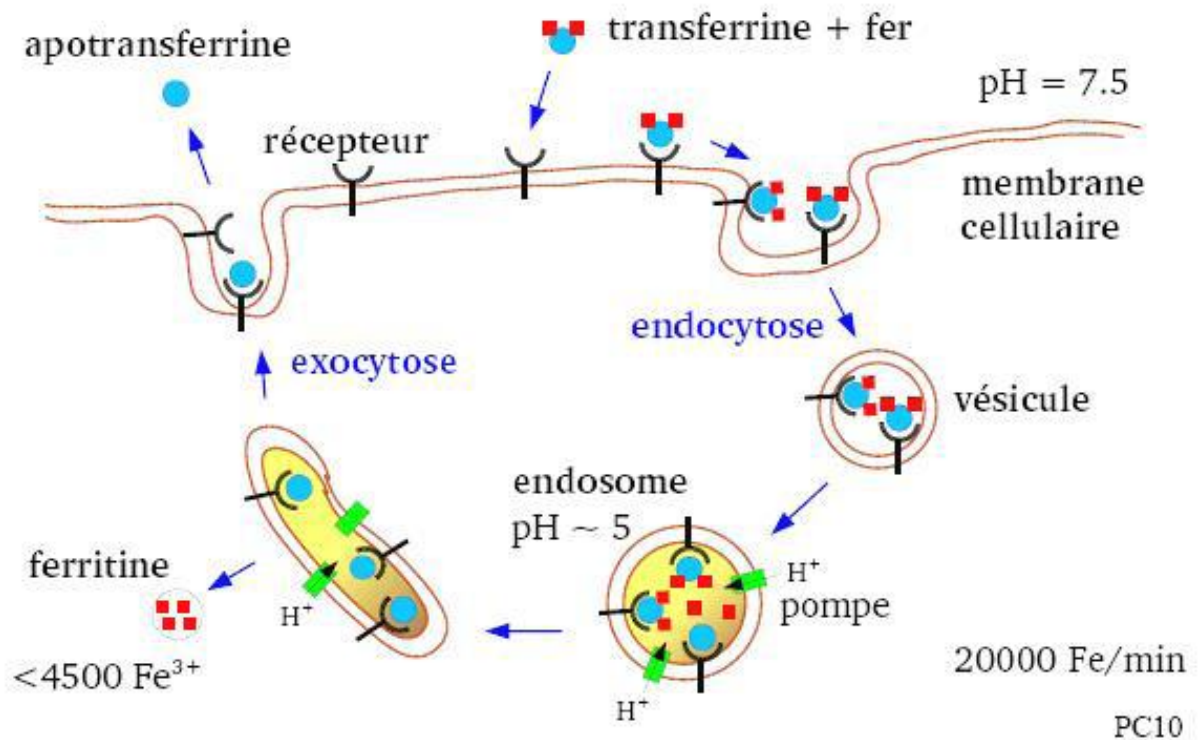


Figure 18: cycle de la transferrine (3)

B. La ferritine

La ferritine représente 95% des réserves de fer. C'est une protéine ubiquitaire formée de 24 sous-unités de ferritine qui forment une coquille pouvant renfermer jusqu'à 4500 atomes de fer.

Les principaux tissus de stockage sont les hépatocytes, les macrophages et les myoblastes.

La deuxième molécule de stockage est l'hémosidérine. C'est une forme dégradée de la ferritine mais à l'inverse de la ferritine, le fer qu'elle contient n'est pas mobilisable. (7)

C. L'hémoglobine

L'hémoglobine est une protéine dont la principale fonction est le transport du dioxygène dans l'organisme humain et chez les autres vertébrés. L'hémoglobine est essentiellement contenue dans les hématies.

1. Synthèse

On parle d'hétéroprotéine car elle est constituée d'une partie protéique associée à une structure non protéique : l'hème.

Cette hème résulte de l'association de la protoporphyrine IX avec un ion Fe^{2+} . En effet chaque azote de la protoporphyrine IX présente un doublet électronique libre. L'hème synthétase permet d'établir 4 liaisons de coordinations entre les azotes et le Fe^{2+} . (Figure 2, Figure 19)

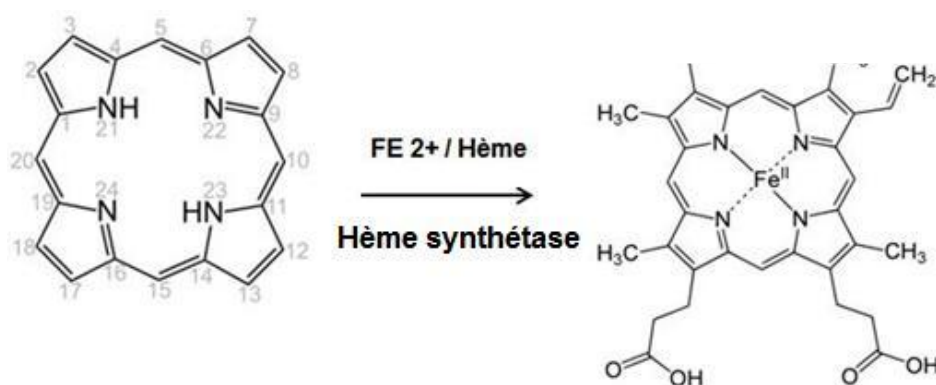


Figure 19: Synthèse simplifiée de l'hème

Le fer sera également le site de fixation de l'oxygène. En effet il reste 2 orbitales électroniques internes libres ; l'une va prendre en charge l'établissement d'une 5^e liaison de coordination avec l'histidine proximale de la partie protéique de l'hémoglobine et l'autre va permettre la fixation d'une molécule de dioxygène grâce à une 6^e liaison de coordination. (Figure 20)

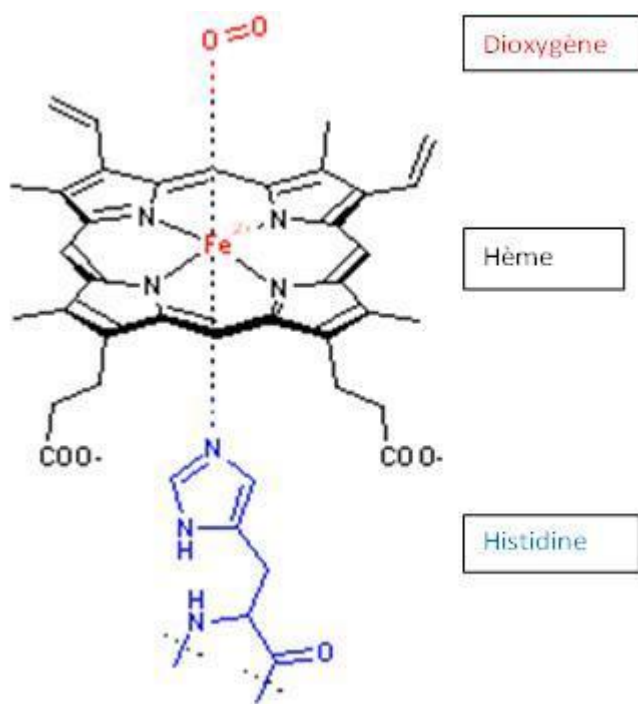


Figure 20: Liaisons de coordination du fer de l'hème

Chez l'être humain, l'hémoglobine Adulte (HbA1) représente 95% de l'hémoglobine adulte. C'est un tétramère, constitué de deux globines α et deux globines β liées par des liaisons faibles.

Chaque globine a une masse moléculaire d'environ 17 000 daltons, pour une masse totale d'environ 68 000 daltons. Chaque globine de l'hémoglobine contient un hème, de telle manière que la capacité totale de liaison de l'hémoglobine pour le dioxygène est de quatre molécules.

La chaîne alpha présente 141 acides aminés, son extrémité N-terminale est Val-Leu-Ser-Pro et la chaîne beta en présente 146, son extrémité N-terminale est Val-Leu-Ser-Pro. Il y a des segments en hélices alpha, des coudes bêta et des régions intermédiaires. Les acides aminés hydrophiles sont présents à la surface de la protéine et les acides aminés hydrophobes se regroupent vers l'intérieur ce qui va former une crevasse pour accueillir le noyau hème.

Afin d'être fonctionnelle, l'hémoglobine adopte une structure quaternaire tétramérique (Figure 21) en établissant de nombreuses liaisons (ioniques, polaires, hydrophobes) entre chaque monomères.

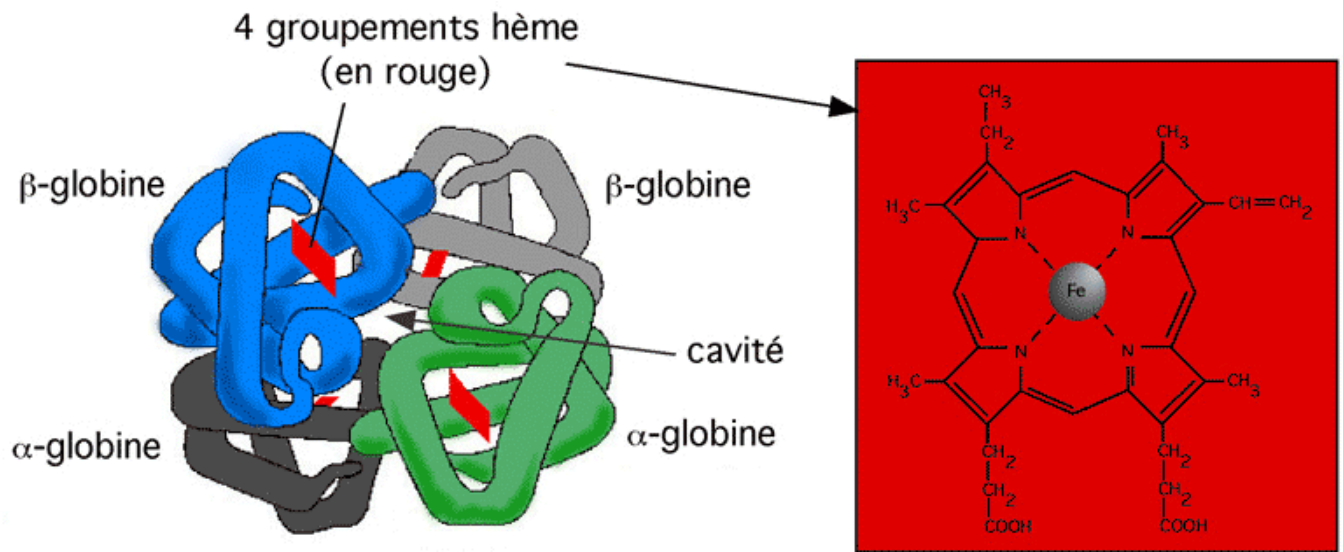


Figure 21: Structure quaternaire tétramérique de l'hémoglobine humaine adulte (HbA1) (20)

Les autres hémoglobines humaines sont beaucoup moins nombreuses.

On retrouve :

- L'HbA2, constituée de 2 chaînes α et 2 chaînes δ (peu différente de la chaîne β). L'HbA2 représente 2,5% à 3,5% de l'Hb adulte.
- Quand le sang vieillit, une nouvelle fraction peut apparaître : l'HbA3 qui représentera environ 10% de l'Hb totale
- L'hémoglobine fœtale (HbF) est prédominante chez le fœtus. est formée de 2 chaînes α et de 2 chaînes γ . La chaîne γ a 146 AA et présente une extrémité N-terminale Gly-His-Phe-Thr.

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène est faible. C'est la forte pression partielle en dioxygène au niveau du poumon qui permet cette fixation. Au niveau du muscle, la pression partielle est nettement moins élevée, et l'oxygène est libéré.

La forme tétramérique de l'hémoglobine normale permet d'augmenter l'affinité globale. En effet, la liaison avec l'oxygène est un procédé coopératif, ou allostérique, où l'affinité de liaison de l'hémoglobine pour l'oxygène est affectée par la saturation en oxygène de la

molécule. Le tracé de la courbe d'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine à une forme sigmoïde (courbe en forme de S, Figure 22)

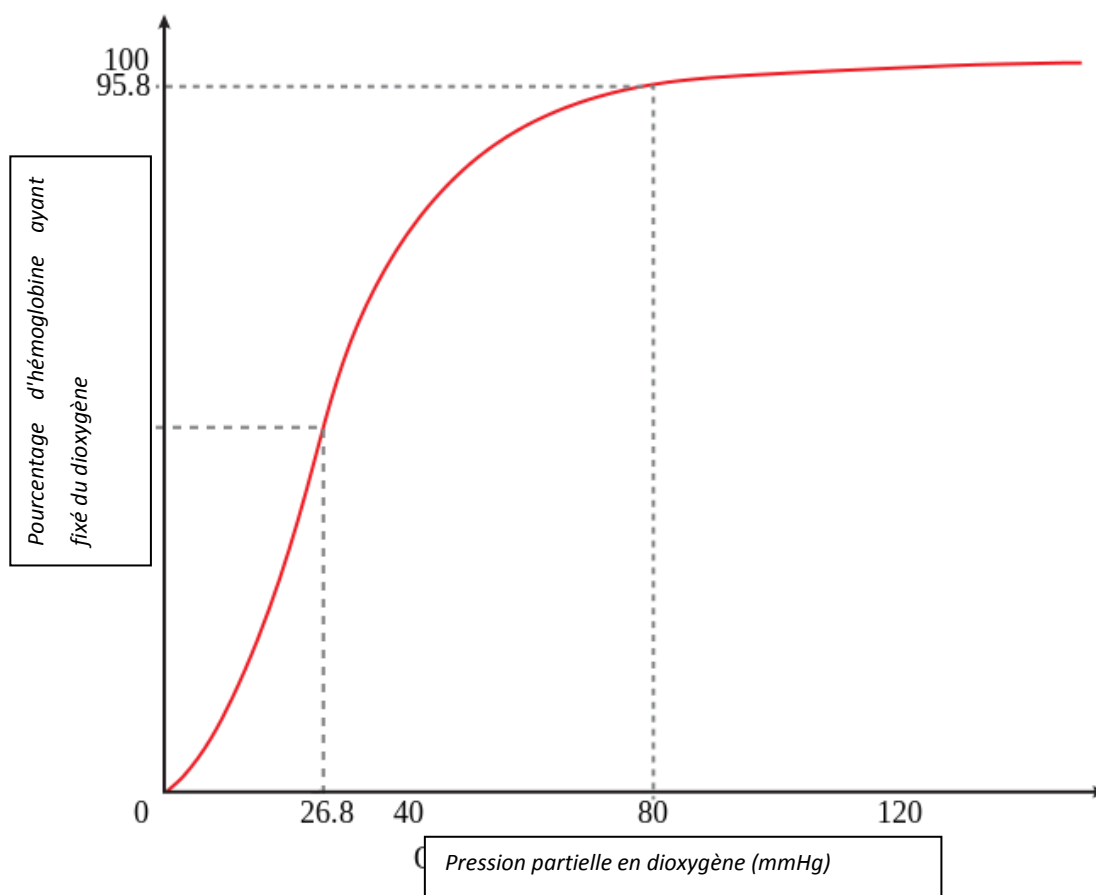


Figure 22: Courbe d'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine (courbe de Barcroft)

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène décroît en présence de dioxyde de carbone (effet Haldane), à pH faible et lorsque la température augmente. (21)

2. Catabolisme

Les globules rouges sont phagocytés par les macrophages de la rate et du foie dans les situations pathologiques. Physiologiquement, ils sont plutôt éliminés par les macrophages de la moelle osseuse.

Au cours de ce processus, la composante protéique de l'hémoglobine est dégradée sous forme d'acides aminés qui sont recyclés.

La composante héminique est dégradée en biliverdine puis en bilirubine insoluble (porphyrine sans fer).

Le fer est recyclé.

La bilirubine insoluble est libérée dans le plasma par les macrophages, où elle se lie à la sérum-albumine. Elle est ainsi acheminée dans la circulation sanguine et captée par les hépatocytes. Elle est alors rendue soluble par une réaction de conjugaison avec une molécule d'acide glucuronique puis est excrétée par le foie dans la bile.

La bile se déverse dans l'intestin et la bilirubine soluble est dégradée par des bactéries en stercobiline de couleur brune, qui donne sa couleur aux selles.

Cette destruction des globules rouges sénescents est compensée par l'érythropoïèse, qui doit produire 200 milliards de globules rouges par jour. (22)

D. La myoglobine

La myoglobine est une protéine présente uniquement chez les vertébrés. Chez l'homme, elle est formée d'une chaîne unique de 153 acides aminés, contenant un noyau porphyrinique avec ion Fe^{2+} au centre.

C'est le transporteur intracellulaire principal de l'oxygène dans les tissus musculaires. Elle stocke l'oxygène dans les muscles. Elle est aussi impliquée dans la dégradation du NO, molécule très réactive et oxydante produite lors du processus de respiration oxydative.

IV. Exploration biologique

A. Le bilan martial

Les examens accessibles par un prélèvement veineux pour l'exploration du métabolisme du fer sont :

- Le dosage du fer sérique (ou sidérémie)
- Le dosage de la transferrine sérique

Deux éléments théoriques sont calculés à partir de ce dosage de la transferrine :

- La capacité totale de fixation en fer de la transferrine (CTF)
- Le coefficient de saturation en fer de la transferrine (CS)
- Le dosage de la ferritine sérique
- Le dosage des récepteurs solubles de la transferrine
 - En utilisant le dosage des récepteurs solubles de la transferrine et celui de la ferritine sérique, le rapport récepteurs solubles/log transferrine sérique peut être calculé.
- le dosage de la ferritine intra-érythrocytaire.

Ces marqueurs explorent divers composants du métabolisme du fer. (19)

1. Dosage du fer sérique : La sidérémie

Le dosage du fer dans le plasma s'effectue par spectrophotométrie. Ce dosage est délicat car la moindre hémolyse perturbe considérablement les résultats. Les variations nycthémérales sont importantes avec un maximum le matin et un minimum vers minuit. Il est donc conseillé de prélever le matin, à jeun.

La sidérémie normale oscille pour un homme de 10 à 30 micromoles/L et pour une femme de 9 à 29 micromoles/L. (7) (3)

Le fer sérique est abaissé dans les carences martiales, et les situations d'inflammations.

Il est élevé dans les surcharges en fer (hémosidérose, hémochromatose), les hépatites et cirrhoses et dans l'alcoolisme.

Son taux varie également en fonction de son renouvellement. Il est abaissé dans les polyglobulies, les régénérations très intenses et il est élevé dans les insuffisances médullaires par aplasie ou érythropoïèse inefficace.

Du fait d'une amplitude de variation étendue, il est important d'associer le dosage du fer sérique à celui de la transferrine. (19)

2. Dosage de la transferrine

Pour rappel la transferrine est la protéine de transport plasmatique du fer dans l'organisme.

Les valeurs de référence sont de 2,4 à 3,8 g/l.

Le dosage direct de la transferrine se fait par technique immunochimique.

On utilise principalement le coefficient de saturation (Cs) qui est obtenue de la manière suivante :

$Cs = \frac{[Fer] \times 100}{CTF}$	ET	$CTF = [Tf] \times 25$
-------------------------------------	----	------------------------

- Cs= Coefficient de saturation. Norme 20-40%. Il augmente en cas de surcharge en fer et diminue en cas de carence.
- [Fer]= Sidérémie en micromoles/L
- CTF= Capacité totale de fixation en micromoles/L. Norme 45-75micromoles/L. Elle correspond à la concentration globale de transferrine dans le plasma. Celle-ci augmente au cours des carences martiales pour compenser la baisse du fer.
- [Tf]= Concentration de la transferrine dans le sang. norme 2-4g/L

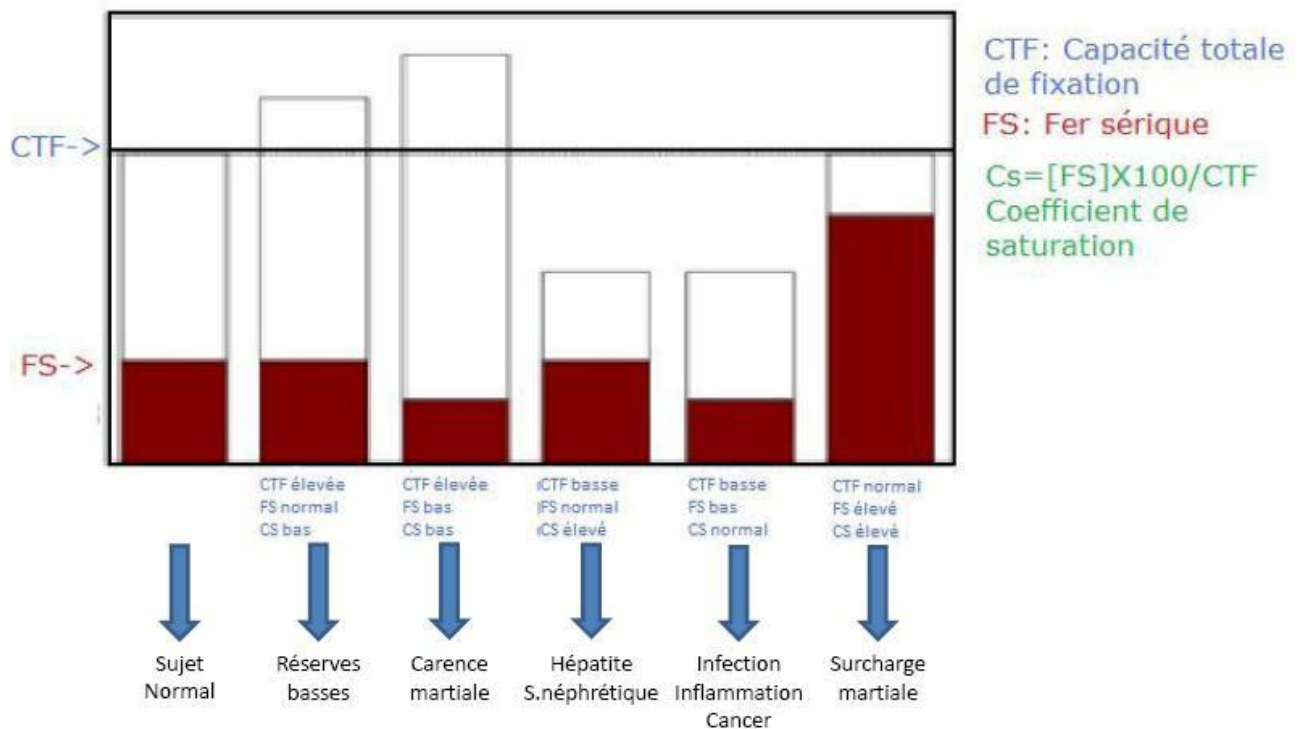


Figure 23: Diagramme des différents bilans martiaux en fonctions de l'état physiopathologique

Le diagramme ci-dessus (Figure 23) illustre les différents résultats possibles des trois principaux marqueurs de la transferrine ainsi que les différentes interprétations à en tirer.

Le coefficient de saturation est représenté par le rapport entre la partie rouge qui représente le fer sérique, sur le total (partie rouge et partie blanche) qui représente la capacité totale de fixation de la transferrine.

La fonction de la transferrine est le transport du fer de l'intestin vers les réserves. Si les réserves sont basses, la synthèse de transferrine est donc augmentée et le coefficient de saturation diminue.

La transferrine est synthétisée par le foie. S'il y a une atteinte hépatique (hépatite, syndrome néphrétique) la synthèse de transferrine est diminuée alors que le fer est normal ; le coefficient de saturation est donc élevé.

S'il y a une surcharge en fer, le coefficient de saturation est élevé.

3. Dosage de la ferritine

Les concentrations de ferritine circulante varient parallèlement aux réserves en fer de l'organisme. Son dosage est immuno-enzymatique.

La valeur normale de la ferritine sérique se situe dans une fourchette large, 20 à 250 µg/l pour l'homme et 15 à 150µg/l chez la femme.

La diminution de la ferritine sérique est le test le plus sensible et le plus précoce d'une carence martiale.

C'est aussi le paramètre qui permet de juger de la restauration des réserves en fer.

La ferritine peut être normale ou augmentée dans les lyses cellulaires importantes, les syndromes inflammatoires et les affections malignes alors que les réserves en fer sont insuffisantes.

En cas d'hyperferritinémie, le dosage du fer sérique est associé.

- S'il y a une hypoferritinémie, c'est une carence martiale
- Si l'hyperferritinémie est associée à une sidérémie élevée ; c'est une surcharge en fer.
- Si l'hyperferritinémie est associée à une sidérémie basse ; c'est un syndrome inflammatoire
- Si l'hyperferritinémie est associée à une sidérémie normale ; c'est une cytolyse.

4. Dosage des récepteurs solubles à la transferrine

Son taux est proportionnel aux taux des récepteurs cellulaires à la transferrine et traduit l'activité érythropoïétique. Il est élevé en cas de carence en fer et n'est pas affecté en cas d'anémie inflammatoire. Il a donc un rôle dans le diagnostic différentiel.

5. Dosage de la ferritine érythrocytaire

La concentration en ferritine érythrocytaire est un bon reflet du stock de fer, même en présence d'une inflammation. Elle a également un rôle dans le diagnostic différentiel.

6. La coloration de Perls

La coloration de Pearls est une technique mettant en évidence les complexes insolubles contenant du fer. Le ferrocyanure de potassium en milieu acide et en présence d'ions ferriques se transforme en un précipité bleu de ferrocyanure ferrique nommé bleu de Prusse. Sur un frottis de moelle osseuse cette coloration décèle une accumulation anormale du fer dans les érythroblastes qu'on nomme alors sidéroblastes (Figure 24). Cet examen est particulièrement utile pour rechercher un trouble de l'incorporation du fer touchant les sujets âgés et dénommé "syndromes myélodysplasiques".

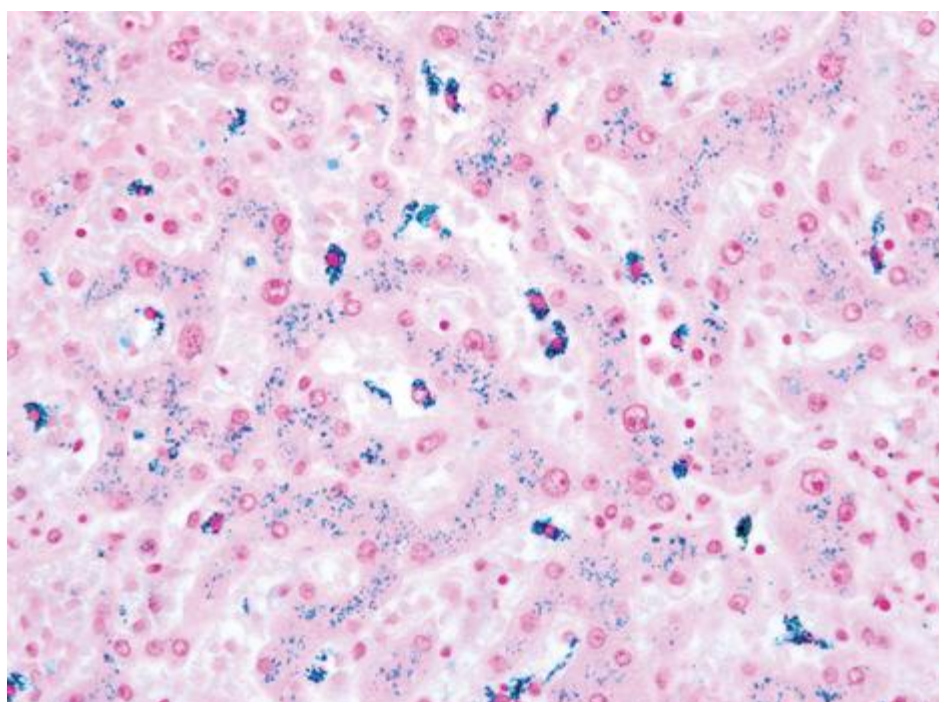


Figure 24: Frotti de moelle osseuse avec accumulation de fer dans les érythroblastes (23)

7. L'absorption intestinale du fer

Elle est étudiée par double marquage isotopique à l'aide du baryum¹³³ et du fer⁵⁹. C'est un examen très peu utilisé d'autant que les troubles d'absorption du fer sont très rares comparés aux pertes de fer par hémorragies chroniques.

8. Exploration dynamique au fer 59 injecté

Cet examen long et coûteux n'est effectué que pour explorer des anémies de mécanisme complexe. On injecte par voie veineuse du fer⁵⁹ fixé à la transferrine et l'on mesure ensuite divers paramètres:

- La disparition de la radioactivité plasmatique ou $t_{1/2} = 90$ mn. Lorsque l'organisme est très avide de fer (carence) la décroissance plasmatique de radioactivité sera très rapide, inférieure à 70 mn.
- L'apparition du fer radioactif dans les hématies nouvellement formées est le reflet de l'efficacité de l'érythropoïèse.
- La mesure de la fixation osseuse du fer radioactif (par exemple au niveau du sacrum). Elle va être augmentée dans les états d'avidité de fer et diminuée dans les aplasies.

9. Conclusion sur les marqueurs à doser

Afin d'identifier une carence en fer, les marqueurs à doser sont :

- En priorité : **la ferritine** sérique ; une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer, et il est inutile de doser d'autres marqueurs du fer dans ce cas.
- En situation d'inflammation, d'insuffisance rénale chronique ou quand le résultat de la ferritine sérique n'est pas contributif (valeur normale ou élevée alors que la suspicion de carence en fer est forte) : **Le fer sérique associé à la transferrine** peut aider au diagnostic.

Il n'y a pas d'indication à doser le fer seul ou la combinaison fer sérique + ferritine sans la transferrine.

L'utilisation des autres marqueurs (récepteurs solubles à la transferrine, dosage de la ferritine érythrocytaire, coloration de Perls, utilisation de fer radioactifs orale ou IV) est limitée à de rares situations en milieu spécialisé.

Certaines conditions de prélèvements doivent être respectées :

- Les marqueurs du métabolisme du fer doivent être prélevés à distance d'une inflammation aiguë.
- En cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le même laboratoire
- Le fer sérique et la transferrine doivent être prélevés le matin, à jeun.

B. L'hémogramme

La suspicion d'une carence en fer indique le recours à :

- La numération érythrocytaire (nombre d'hématies)
- La concentration en hémoglobine
- L'hématocrite
- Les constantes érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH) (Figure 25)

HEMATOLOGIE	
VR = Valeurs de référence: données à titre indicatif variables selon laboratoire, sexe et âge du patient	
Numération globulaire	
Hématies.....	VR : 4 à 5 T/L
Hémoglobine	VR : 11,5 à 15 g/dL
Hématocrite	VR : 37 à 47%
VGM	VR : 80 à 100 femtolitres
TCMH	VR : 27 à 32 pg
CCMH	VR : 30 à 35 g/dl

Figure 25: Hémogramme

Lors d'une carence martiale les anomalies de l'hémogramme apparaissent tardivement. Elles traduisent un déficit déjà important des réserves.

Cette partie sera détaillée dans le chapitre Diagnostic biologique p66.

V. La carence en fer

La carence en fer touche un demi-milliard de personnes selon l'OMS.

Elle touche 3 à 5 % des hommes et 10 à 14% des femmes.

A. Mécanismes possibles de la carence en fer

La carence en fer peut résulter de 3 mécanismes possibles, éventuellement associés :

- une perte par saignement (essentiellement digestif ou gynécologique).
- une carence par malabsorption digestive.
- une carence d'apport.

1. Perte par saignement

C'est la principale cause de carence en fer.

- Chez l'homme et la femme ménopausée, le saignement est essentiellement digestif.
- Chez la femme non ménopausée, les ménorragies sont la principale cause de carence en fer.

Une carence en fer apparaît dans le cadre de saignement chronique. Il faut retenir que 10ml de sang perdu correspond à 5mg de fer. La disparition quotidienne de plusieurs milliards de globules rouge épuise progressivement les stocks en fer de l'organisme et l'apport alimentaire ne suffit pas pour compenser.

Les petits saignements chroniques comme les épistaxis, les gingivorragies ou les hématuries microscopiques ne peuvent à elles seules expliquer une anémie par carence martiale.

Principales causes de saignement digestif en fonction de leurs localisations :

- Les saignements au niveau de l'œsophage sont dus à des œsophagites, un cancer de l'œsophage, des érosions intra-herniaires, un ulcère de Barret ou des varices œsophagiennes.
- Les saignements au niveau de l'estomac ou du duodénum sont dus à des érosions gastriques médicamenteuses (AINS), un ulcère gastrique ou duodénal, un cancer de l'estomac, des ectasies vasculaires antrales, un polype gastrique, duodénal ou ampullaire, un ulcère anastomotique après gastrectomie.
- Les saignements au niveau de l'intestin grêle sont dus à des ulcérations médicamenteuses (AINS), des tumeurs (bénignes ou malignes), un lymphome, des angiodysplasies, une maladie de Crohn, un grêle radique, une parasitose type ankylostomiase, un diverticule de meckel.
- Les saignements au niveau du colon, du rectum ou de l'anus sont dus majoritairement à un cancer colique, des angiodysplasies, une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn, un polype colique, des hémangiomes ou une maladie hémorroïdaire. (24)

Chez la femme non ménopausée les pertes physiologiques sont les pertes menstruelles. 95% des anémies rencontrées chez la femme de moins de 50 ans sont liées à une carence martiale. Plus les saignements sont excessifs en termes d'abondance et de durées, plus les pertes en fer seront importantes. Il faut noter que le risque est augmenté chez les femmes portant un dispositif intra utérin.

Il est indispensable d'identifier la cause de ces pertes digestives ou gynécologiques avant de mettre en place le traitement.

2. Malabsorption

L'absorption du fer a lieu dans le duodénum et dépend de la forme physico-chimique du fer.

Les facteurs influençant l'absorption du fer ont été détaillés dans le paragraphe II.B Les facteurs influençant l'absorption p25

Voici les principales causes de malabsorption en fonction de leur localisation :

- Les pathologies gastriques responsables de malabsorption sont les gastrites atrophiques achloridriques et les gastrectomies totales ou partielles.
- Les pathologies intestinales responsables de malabsorption sont majoritairement les maladies coéliquues et le court-circuit duodéno-jéjunal. (24)

La maladie coéliquue est une maladie auto-immune, caractérisée par une atrophie villositaire (destruction de la paroi de l'intestin grêle). Cette maladie résulte d'une intolérance permanente à différentes fractions protéiques du gluten contenu dans différents types de céréales (blé, orge ou seigle). Il en résulte une malabsorption de certains nutriments (vitamines, fer, calcium...), donc des carences alimentaires.

Les personnes atteintes doivent suivre un régime strict sans gluten à vie. Aujourd'hui, aucun traitement médicamenteux n'existe.

3. Carence d'apport

Pour rappel, les besoins quotidiens en fer de l'adulte sont d'environ 1mg chez l'homme et 2 mg chez la femme. Une alimentation normale apporte environ 10 à 15mg de fer, mais seul 10% de ce fer est absorbé.

Une carence en fer peut donc apparaître :

- Lorsque l'alimentation est pauvre en fer, notamment en fer héminique (ce qui est le cas lors des régimes végétariens stricts et végétaliens).
- Lors d'une augmentation des besoins physiologiques (grossesse, menstruation abondante, croissance). (24)

Chez la femme jeune européenne en période d'activité génitale, on rencontre souvent ces anémies par carence martiale où les pertes par saignement et les carences d'apport s'additionnent.

Cette carence est un véritable fléau dans les pays en voie de développement tel que l'Afrique où l'alimentation est basée sur les féculents et est très pauvre en protéines animales.

En Tanzanie, plusieurs facteurs sont responsables de l'anémie ferriprive :

- Les apports alimentaires sont insuffisants.
- La biodisponibilité est faible car le fer de la ration alimentaire est essentiellement d'origine végétale (fer non héminique).
- L'absorption est mauvaise à cause de la présence dans l'organisme de certains inhibiteurs comme les phytates, les tannins et la caféine.
- Les pertes de fer sont accrues en raison de la présence dans l'organisme de parasites suceurs de sang, tels que les ankylostomes.

Il existe un programme de prévention et de contrôle de l'anémie nutritionnelle en Tanzanie qui a une portée nationale, mais qui s'adresse surtout aux femmes enceintes et aux enfants de moins de cinq ans.

Il s'attaque aux causes principales de l'anémie. Le volet alimentaire vise l'anémie ferriprive et la carence en acide folique; il consiste à promouvoir la production et la consommation

d'aliments riches en fer et en acide folique, en particulier des légumes à feuilles vertes et des aliments riches en vitamine C, comme les fruits, qui facilitent l'absorption de fer.

La consommation de produits animaux et de laitages est également encouragée chaque fois que possible.

Sur le plan pharmaceutique, des comprimés de folate de fer sont distribués depuis plusieurs années aux groupes les plus vulnérables, en l'occurrence les femmes enceintes.

Des mesures de santé publique visant à renforcer la lutte contre le paludisme, la schistosomiase et les parasites intestinaux tels que les ankylostomes constituent un autre volet important du programme. (25)

B. De la carence en fer à l'anémie

Pour rappel, le fer est nécessaire à la synthèse mitochondriale de l'hème au niveau de l'érythroblaste. Cette synthèse entraîne la consommation du fer des réserves qui peut conduire à une anémie mais seulement au terme d'une évolution qui se fait en 3 phases.

1. Première phase : la carence infra clinique

Au cours de cette phase, les stocks en fer (foie, rate et moelle) sont diminués. Cette diminution du stock est marquée par la diminution de la ferritine.

2. Deuxième phase : la carence mineure

L'épuisement des réserves est suivi de la baisse du taux de fer sérique et de l'augmentation compensatrice de la transferrine. Le rapport des deux (fer/transferrine), ou coefficient de saturation de la transferrine, diminue en conséquence et reflète l'insuffisance du transport du fer pour les cellules assurant l'érythropoïèse.

3. Troisième phase : l'anémie

Quand le fer délivré aux érythrocytes devient insuffisant pour l'érythropoïèse, on constate une diminution progressive de la synthèse de l'hémoglobine. En conséquence, les précurseurs de l'hémoglobine (protoporphyrine érythrocytaire et protoporphyrine Zinc) augmentent. L'expression membranaire des récepteurs de la transferrine augmente afin d'optimiser la captation du fer.

Le contenu en hémoglobine est diminué dans chacune des formes des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont maintenues. Les globules rouges produits contiennent donc de moins en moins d'hémoglobine (hypochromie), et sont de plus en plus petits (microcytose). La microcytose est définie par un volume globulaire moyen (VGM) à 80 μm^3 . L'hypochromie est définie par un contenu corpusculaire moyen en hémoglobine (CCMH) inférieur à 31 % (13).

Ces anomalies ne sont pas immédiatement apparentes dans le sang, puisque ces globules rouges ne se substituent que progressivement aux globules rouges normaux (durée de vie des globules rouges = 120 j). Enfin, s'installe l'anémie typiquement microcytaire et hypochrome.

C'est uniquement après plusieurs mois de déséquilibre que l'anémie est atteinte. Il ne faut donc pas confondre carence en fer et anémie par carence martiale, et ne pas oublier que devant une carence en fer, l'absence d'anémie ne doit pas écarter une recherche étiologique.

La Figure 26, réalisée par l'OMS, nous montre que l'anémie ferriprive est bien la plus fréquente des anémies et que toutes les carences martiales ne sont pas systématiquement associées à une anémie.

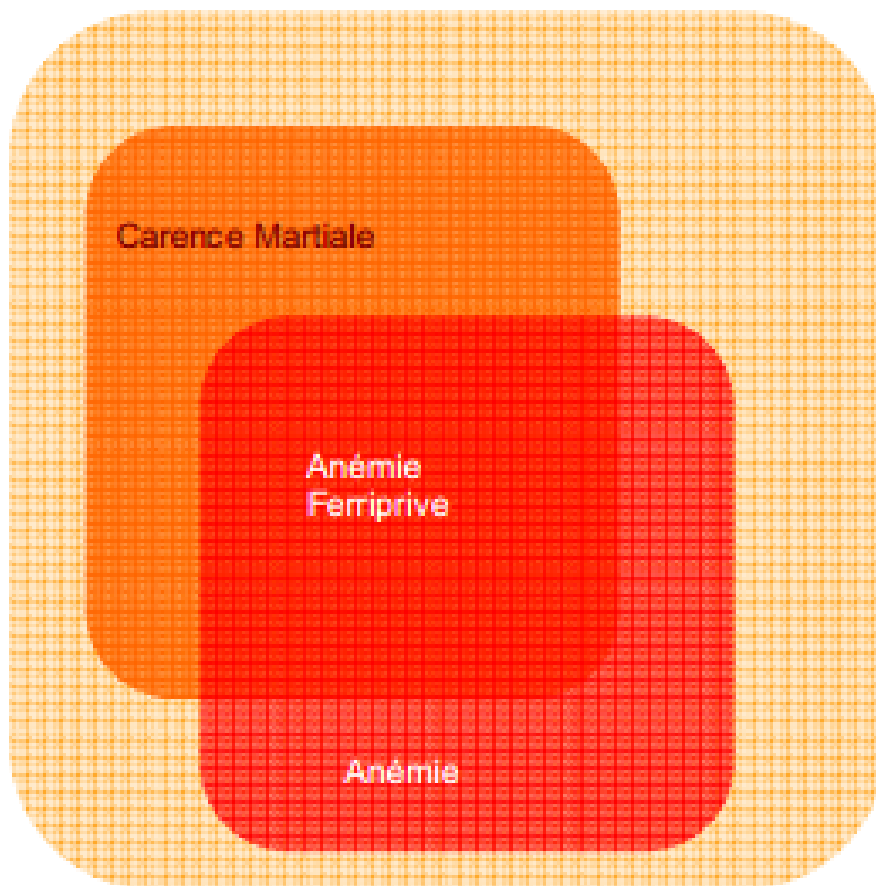


Figure 26: Répartition de la carence martiale et de l'anémie (26)

VI. L'anémie par carence martiale

A. Généralité sur les anémies

L'anémie (du privatif an- et du grec ancien haimos, « sang ») est une anomalie de l'héogramme caractérisée par une diminution de la concentration en hémoglobine intra-érythrocytaire. Ce déficit entraîne une diminution de la capacité de transport d'oxygène par le sang.

L'anémie est donc établie lorsque la concentration d'hémoglobine est inférieure au seuil limite, tel qu'il est défini par l'Organisation Mondiale de la Santé. Ce seuil se situe dans une fourchette allant de 110 g/L pour les femmes enceintes et pour les enfants de 6 mois à 5 ans, à 120 g/L pour les femmes non enceintes et 130 g/L pour les hommes

Il existe différents types d'anémies qui peuvent être également classées selon des caractéristiques globulaires :

- Anémie arégénérative : les réticulocytes ne sont plus produits en quantité normale ce qui signe une anémie centrale.
- Anémie hypochrome : la teneur des hématies en hémoglobine (Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, TCMH) est inférieure à la norme, par carence en fer par exemple.
- Anémie macrocytaire : la taille des hématies (Volume globulaire moyen) est supérieure à la norme, par carence en vitamine B12 ou en folates par exemple.
- Anémie microcytaire : la taille des hématies (Volume globulaire moyen) est inférieure à la norme, par carence en fer par exemple.

Ces différentes situations sont regroupées dans l'arbre d'identification des anémies (Figure 27).

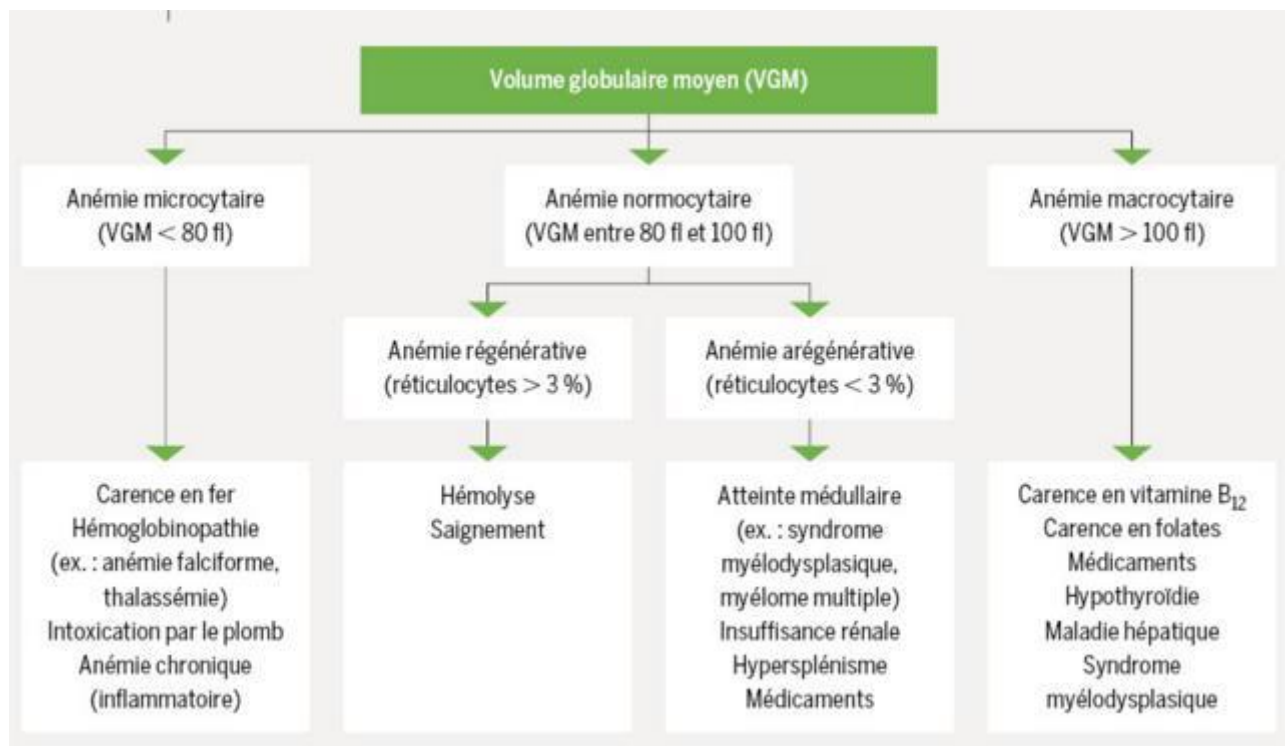


Figure 27: Arbre d'identification des anémies et des étiologies les plus fréquentes (27)

B. Epidémiologie

Selon l'OMS, la carence en fer est le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde.

Elle touche un grand nombre d'enfants et de femmes, majoritairement dans les pays non industrialisés. Elle touche également les hommes dans les pays non industrialisés.

Elle est également la seule carence en éléments nutritifs répandue de manière significative dans la quasi-totalité des pays industrialisés.

On estime que près de la moitié des femmes enceintes dans le monde est anémique (52 % dans les pays non - industrialisés et 23 % dans les pays industrialisés) (26)

La prévalence de la carence en fer varie considérablement selon différents facteurs :

1. L'âge

En France, 30% des nourrissons hospitalisés présentent une carence martiale ; la fréquence est supérieure dans les pays sous-développés.

Les besoins en fer sur la base du poids corporel sont proportionnels à la vitesse de croissance.

La carence en fer est donc plus courante dans les années préscolaires puis au cours de la puberté.

L'enfant de poids normal à la naissance possède une réserve de fer suffisante aux besoins de l'érythropoïèse (synthèse de globules rouges) jusqu'à l'âge de 4 mois. A partir du 5^e mois, une diversification alimentaire avec introduction de légumes verts, puis de viande, permettra d'éviter une carence martiale. Il faut également conseiller l'allaitement maternel dont le lait est naturellement riche en fer, ou utiliser des laits enrichis en fer.

Ces réserves à la naissance peuvent être diminuées chez les prématurés de faible poids et chez les jumeaux. Une surveillance de l'hémogramme est systématique chez ces nourrissons. (28)

Environ 8% des adolescentes auraient une anémie ferriprive. La croissance rapide induit des besoins élevés, alors que les pertes peuvent être majorées par des troubles des règles (abondance excessive ou cycle court). De plus, des troubles du comportement alimentaire avec rejet de la viande sont fréquents dans cette population ce qui va réduire les apports.

Le sujet âgé présente également un risque de carence en raison des restrictions alimentaires multiples, auxquelles s'ajoute un dégoût fréquent de la viande. Ces carences peuvent aussi bien toucher le fer que les folates ou la vitamine B12 ce qui augmente le risque d'anémie. (6)

2. Le sexe

Les femmes sont plus exposées au risque de carence martiale car elles ont des apports les plus faibles et des pertes les plus élevées. Les règles abondantes ou fréquentes ainsi que le port d'un dispositif intra-utérin sont des facteurs de risque supplémentaires.

Par ailleurs, la prise régulière d'une contraception orale par une pilule œstro-progestative diminue les pertes menstruelles en fer et donc les besoins.

Après la puberté, les adolescentes ne consomment pas suffisamment de fer pour compenser les premières pertes menstruelles. La prévalence est donc augmentée chez les femmes pendant leur adolescence.

Pour ces raisons, les hommes sont moins touchés. (6)

3. L'état physiologique

Les femmes enceintes représentent le groupe le plus touché par les carences en fer. D'importantes quantités de fer sont mobilisées par le placenta et le fœtus pendant la grossesse, les besoins augmentent et les apports sont généralement insuffisants. L'équilibre se rétablit généralement après la période de lactation qui monopolise encore un peu de fer.

4. L'état pathologique

Les infections parasitaires (Paludisme, ankylostome, la trichocéphalose, amibiase, et la schistosomiase) provoquent directement des pertes de sang qui contribuent à la carence en fer.

5. Les conditions environnementales et socio-économiques

Certains régimes (végétarien, végétalien) sont mal équilibrés et provoquent des carences en fer. Le prix de la viande rouge est assez élevé, ce qui peut contraindre certaines familles à en diminuer la consommation. La carence en fer est donc plus fréquente chez les groupes de statut socioéconomique faible.

C. Comparaison de différentes études de prévalences

1. Etude en France chez la femme asthénique non-ménopausée

Réalisée entre février 2006 et mai 2007 par la faculté de médecine d'Angers, cette étude a été réalisée sur 180 femmes non ménopausées arrivant à l'hôpital pour une forte fatigue.

Les résultats ont montré que 54% d'entre elles étaient carencées en fer et 24% d'entre elles présentaient une anémie. (Figure 28)

	Carence en fer	Anémie	total
Femmes non	97	43	180
ménopausées	Soit 54%	Soit 24%	

Figure 28: Pourcentage de femmes asthéniques non ménopausées présentant une carence en fer ou une anémie

Cette étude montre clairement le lien entre asthénie chez la femme en âge de procréer et carence martiale. (29)

2. Etude aux Etats-Unis chez les différents profils de population

Cette étude a été réalisée sur deux périodes (entre 1988 et 1994 et entre 1999 et 2000) par le centre de contrôle et de prévention des maladies. Elle porte sur les femmes américaines de 3 différentes ethnies :

- Les femmes blanches
- Les femmes noires
- Les femmes mexicaines vivant aux états unis.

Les résultats sont les suivants (Figure 29):

	1988-1994 (%)	1999-2000 (%)
Femmes blanche	8	10
Femmes noires	15	19
Mexicaines	19	22

Figure 29: Pourcentage de femmes présentant une anémie par carence en fer dans la population américaine

On constate dans un premier temps que quel que soit l'appartenance ethnique, le pourcentage de population atteinte d'anémie par carence en fer progresse au cours des années

Dans un deuxième temps, on remarque que le facteur socio-économique joue un rôle car les femmes noires et hispaniques sont proportionnellement plus pauvres que les femmes blanches aux Etats-Unis. (30)

3. Etude en Guyane chez les femmes enceintes

Réalisée entre janvier 1999 et décembre 2000 au service de gynécologie à saint Laurent du Maroni (Guyane française). Cette étude comparative a mis en relation la date du terme et le poids de naissance chez 111 femmes enceintes présentant une anémie contre 111 femmes enceintes saines.

	Femmes enceintes + anémie	Femmes enceintes saines
Anémie ferriprive	92,7 %	0
Date du terme moyen	38,64 semaines	39,08 semaines
Poids moyen à la naissance	2,933 kg	3,159 kg

Figure 30: Date du terme et poids moyen à la naissance dans la population guyanaise

On constate donc que l'anémie ferriprive est bien la première cause d'anémie chez la femme enceinte, notamment dans ce pays où la consommation d'argile (géophagie) est présente.

De plus, on remarque l'influence négative de l'anémie sur le poids du bébé et la date du terme qui sont tous les deux diminués (Figure 30). (31)

4. Estimation de l'OMS entre 1990 et 1995

Pour conclure sur cette épidémiologie, voici une estimation officielle de l'OMS montrant le pourcentage de personne présentant une anémie en fonction de l'âge, du sexe et de l'appartenance à un pays industrialisé ou non.

	Pays industrialisés	Pays non industrialisés
0-4 ans	20,1 %	39%
5-14ans	5,9%	48,1%
Femmes enceintes	22,7%	52%
Femmes	10,3%	42,3%
Hommes	4,3%	30%

Figure 31: Estimation de la prévalence de l'anémie au niveau mondiale par l'OMS entre 1990 et 1995

On constate clairement (Figure 31), l'écart important entre hommes et femmes ainsi que celui entre pays industrialisés et non industrialisés. (26)

D. Signes cliniques

Le diagnostic d'une anémie est souvent orienté par un simple examen clinique qui peut révéler des signes évocateurs de l'anémie, voire de la pathologie causale. Toutefois, le diagnostic de certitude reste le diagnostic biologique.

1. Les signes classiques de l'anémie

Les signes et symptômes communs à plusieurs anémies sont (Figure 32):

- L'asthénie (la fatigue est le symptôme principal)
- La pâleur (jaunissement de la peau et des yeux)
- La dyspnée (manque de souffle),
- La tachycardie (palpitations),
- Les vertiges, céphalées et bourdonnements d'oreille
- Faiblesses musculaires

En s'aggravant les anémies engendrent des étourdissements et une accélération du rythme cardiaque lors d'efforts même peu intenses. Sur certains terrains, elle peut se manifester par des douleurs dans la poitrine (angor).

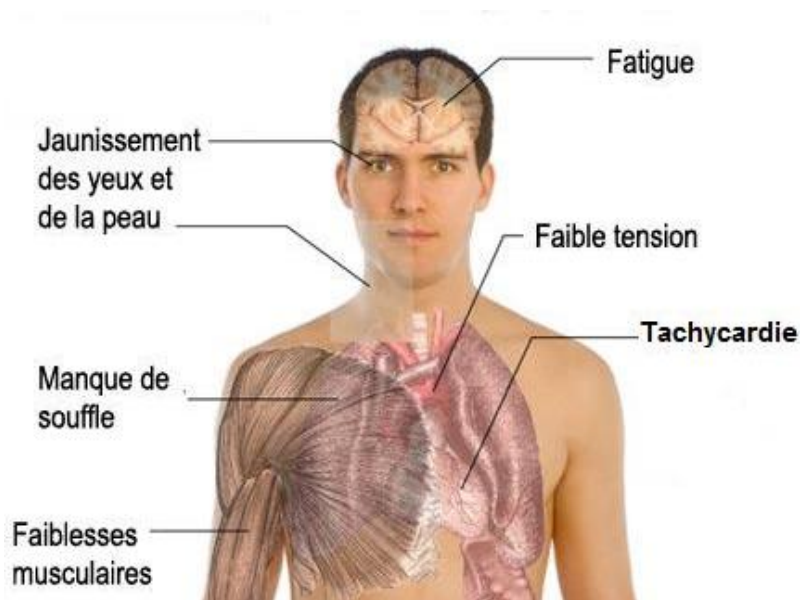


Figure 32: les symptômes classiques de l'anémie (32)

2. Les signes spécifiques de l'anémie par carence en fer

Le déficit en fer retentit sur tous les métabolismes de l'organisme où le fer est l'élément fonctionnel actif des différentes enzymes.

Les signes supplémentaires de la carence martiale sont (Figure 33):

- Troubles des phanères : cheveux cassants ; ongles striés, cassants, déformés en cupules, apparition de perlèches commissurales, et assèchement des lèvres.
- Leucodermie : une dépigmentation de la peau apparaît ainsi qu'une sensation de brûlure.
- Troubles digestifs : une dysphagie ainsi qu'une gastrite (visible à la fibroscopie) sont fréquente.
- Glossite : la langue est rouge, douloureuse et décapillée ; Perlèche

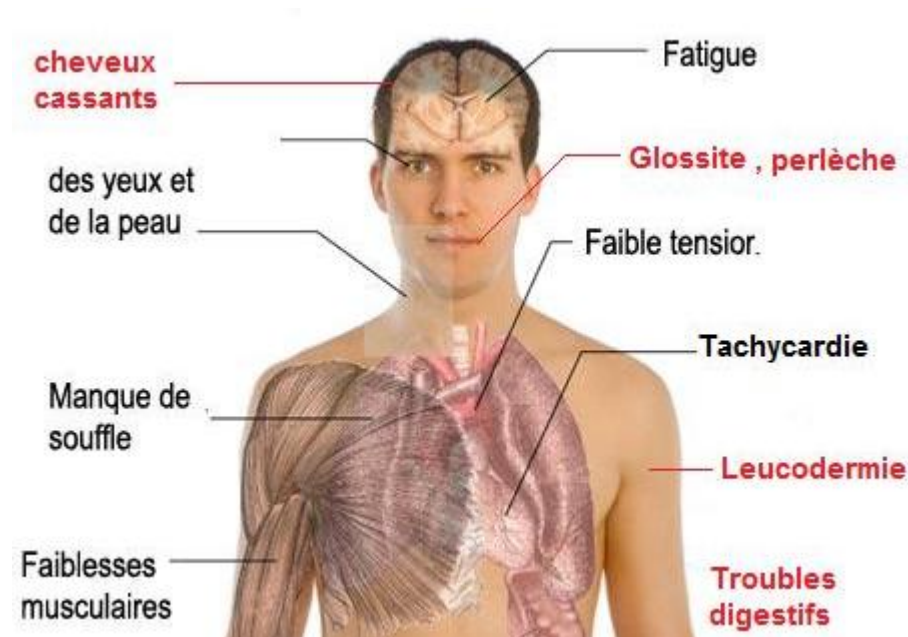


Figure 33: Les symptômes classiques de l'anémie (en noir) et spécifiques de l'anémie ferriprive (en rouge) (32)

3. La théorie de l'altération cardiaque dès la carence

Il existe une théorie selon laquelle la carence martiale, indépendamment de l'anémie, serait associée à des altérations de la fonction cardiaque et du métabolisme mitochondrial myocardique.

Une étude sur le modèle murin a été réalisée :

La carence martiale sans anémie a été obtenue chez des souris au moyen d'une saignée suivie d'un régime pauvre en fer pendant 3 semaines.

Elles ont ensuite subi deux tests d'effort :

- le rotarod : L'animal est placé sur un cylindre qui tourne à des vitesses toujours plus grandes, jusqu'à ce qu'il ne puisse plus se maintenir en place (Figure 34).
- Le test de nage forcée où du plomb correspondant à 5 % du poids du corps de l'animal est accroché à la base de la queue.



Figure 34: Le Rotarod

La concentration en hémoglobine est ensuite mesurée ainsi que deux marqueurs de la fonction cardiaque (la FEVG ou fraction d'éjection du ventricule gauche et la fraction de raccourcissement)

Les résultats montrent que les taux d'hémoglobine ne sont pas différents entre le groupe de souris carencée en fer et le groupe sain.

Cependant il existe dans le groupe carencé une diminution des temps maximaux de courses obtenus sur Rotarod et des temps de nage.

La FeVG et la FR sont significativement diminuées dans le groupe carencé.

L'activité maximale du complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale a également été mesurée par spectrophotométrie.

Elle est significativement diminuée de 32 % dans le groupe carencé. Une diminution de la consommation d'oxygène a été observée au niveau du système créatine-kinase utilisant les substrats du complexe I.

Dans ce modèle de carence martiale sans anémie, des altérations précoces de la fonction cardiaque ont été observées. Cela pourrait être expliqué par les modifications observées au niveau du métabolisme mitochondrial myocardique. (33)

E. Diagnostic biologique

La recherche d'une carence martiale constitue une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies, en particulier les anémies microcytaires pour lesquelles une anémie ferriprive et/ou inflammatoire sont suspectées.

Le diagnostic d'anémie ferriprive est donc posé devant une anémie microcytaire (VGM abaissé) hypochrome (faible charge en hémoglobine) initialement arégénérative et une ferritine plasmatique abaissée. Le dosage du fer sérique (abaissé) et la mesure de la capacité totale de saturation de la transferrine (augmentée), moins sensibles et moins spécifiques, peuvent être utiles si la ferritine est normale ou augmentée (par exemple en cas de syndrome inflammatoire).

Les principaux diagnostics différentiels sont les autres anémies microcytaires, hypochromes, observées dans les anémies inflammatoires et certaines anémies hémolytiques. La ferritinémie est alors normale ou même élevée. Le dosage du récepteur soluble de la transferrine, élevé en cas de carence en fer, peut être utile en cas de doute sur le caractère carentiel ou inflammatoire de l'anémie.

Une fois le diagnostic posé, il est capital de rechercher la ou les étiologies ayant conduit à cette anémie afin d'instaurer une prise en charge adaptée et efficace.

1. Vers une simplification

En 1995, l'Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM) a émis des recommandations sur le diagnostic biologique d'une carence martiale. Les principaux éléments étaient :

- L'évaluation d'un éventuel déficit martial nécessite le dosage de la ferritine sérique ou le dosage du couple « fer sérique et coefficient de saturation de la transferrine » ;
- Le dosage du fer sérique ne peut être interprété que s'il est associé à la détermination du coefficient de saturation de la transferrine ;
- Le dépistage d'une carence martiale ne justifie pas la prescription simultanée du dosage du fer sérique et de la ferritine.

L'Andem soulignait que les dosages du fer sérique et du coefficient de saturation de la transferrine pouvaient être d'interprétation difficile, compte tenu de la variabilité nyctémérale, et que les marqueurs du fer devaient être interprétés avec prudence en situation d'inflammation.

Cependant, en 2008, malgré les recommandations de l'Andem ainsi que des recommandations d'autres institutions, la prescription des dosages de fer sérique isolé et de fer sérique en association avec la ferritine correspondait à 39 % du volume de prescription des examens de biologie explorant le métabolisme du fer, dans les données de l'Assurance maladie.

La demande de cette évaluation émane de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et du ministère de la Santé dans le cadre de la réforme de la biologie qui préconise l'optimisation des dépenses de santé par une limitation des prescriptions rendues non pertinentes par l'évolution des connaissances médicales et scientifiques (maîtrise médicalisée des volumes d'actes).

Afin d'en réguler la prescription sur ces bases médicales, la CNAMTS a saisi la Haute Autorité de Santé (HAS), en juillet 2009, d'une demande de choix raisonné des examens de biologie explorant le métabolisme du fer.

Cette évaluation a fait l'objet d'un cadrage qui en a défini les objectifs:

- S'assurer que les recommandations de 1995, concernant le simple dosage de la ferritine ou du couple fer sérique et coefficient de la transferrine pour le diagnostic de l'anémie ferriprive, sont toujours d'actualité ;
- Préciser les autres examens que la ferritine utiles au diagnostic d'une carence martiale en situation inflammatoire ;
- Diffuser largement l'information à tous les prescripteurs potentiels directs ou indirects.

Cette démarche sera menée à partir d'une synthèse de l'état des connaissances sur le sujet, basée sur les consensus et les recommandations nationales et internationales en vigueur, et sur une analyse des bases de données.

2. Fiche de bon usage de l'HAS

Des fiches de bon usage des technologies de santé concernant la carence en fer ont été rédigées par l'HAS et sont disponibles sur leur site (Figure 35).



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

Diagnostic biologique d'une carence en fer : en première intention, doser la ferritine seule

La recherche d'une carence martiale est une étape essentielle dans l'exploration étiologique des anémies non macrocytaires, identifiées grâce à un hémogramme.

À réaliser



Ferritine
OUI

La ferritine est l'examen de **première intention** pour rechercher une carence en fer. Si son taux est diminué, il s'agit d'une carence martiale : il est inutile de doser un autre marqueur du métabolisme du fer.

À ne pas réaliser, car injustifié



Fer seul
NON
Fer + ferritine
NON

Il n'est pas pertinent de prescrire, ni d'effectuer :

- le dosage du fer seul, car il est moins informatif que celui de la ferritine ;
- ou le dosage du fer en plus du dosage de la ferritine, car il n'apporte aucune information supplémentaire.

Quelles sont les principaux éléments du diagnostic ?

- Le taux de la ferritine reflète l'état des réserves en fer de l'organisme.
- Néanmoins, la ferritine peut être normale ou augmentée alors que les réserves en fer sont insuffisantes ou indisponibles pour l'érythropoïèse, en particulier dans certaines situations : **les états inflammatoires** (la ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation), **l'insuffisance rénale chronique**, **les affections malignes**.
- Dans ces situations, les dosages conjoints du fer et de la transferrine (transporteur plasmatique du fer) peuvent être utiles, **en deuxième intention**. Ces dosages, **toujours associés**, permettent de calculer **le coefficient de saturation en fer de la transferrine**, qui exprime le rapport entre le fer sérique et la transferrine ($\text{Fer en } \mu\text{moles / L} / [\text{Transferrine en g / L} \times 25]$), c'est à dire la quantité de fer disponible (en premier lieu) pour l'érythropoïèse.
- Le diagnostic doit **tenir compte de la situation clinique** : une cytolyse hépatique ou musculaire, un diabète mal équilibré, un éthyisme aigu ou chronique, une hyperthyroïdie, certains états métaboliques peuvent biaiser les résultats.
- Il n'y a pas d'indication au dosage des récepteurs solubles de la transferrine (dont le taux reflète les besoins en fer pour l'érythropoïèse) en pratique courante.
- L'interprétation des résultats des marqueurs du métabolisme du fer n'est **pas consensuelle pendant la grossesse et chez l'enfant**.

Quelles précautions observer pour doser les marqueurs du métabolisme du fer ?

- La recherche d'une carence en fer comprend avant tout la réalisation d'un **hémogramme**.
- Les marqueurs du métabolisme du fer doivent être recherchés **à distance d'une inflammation aiguë**.
- En cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser **dans le même laboratoire**.
- Si les dosages du fer et de la transferrine sont nécessaires, il est préférable de les réaliser sur un prélèvement effectué le matin (à jeun si possible), afin de s'affranchir des variations nyctémérales.

⚠ Une standardisation des valeurs de référence est indispensable

- Actuellement, les limites inférieures du dosage de la ferritine permettant de définir une carence martiale peuvent être très différentes d'une trousse de dosage à l'autre et d'un laboratoire à l'autre, ce qui peut en gêner l'interprétation.
- C'est pourquoi une standardisation des valeurs de référence est indispensable, notamment en fonction de l'âge, du sexe et de la présence d'un syndrome inflammatoire.

© Haute Autorité de Santé – 2011

HAS

Ce document a été élaboré à partir du rapport d'évaluation de la HAS.
Ce rapport, comme l'ensemble des publications de la HAS, est disponible sur www.has-sante.fr

Juillet 2011

Figure 35: Fiches de bon usage des technologies de santé concernant la carence en fer (lien : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/fiche_buts_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-07-51_399.pdf)

VII. Les traitements

A. Quels patients traiter ?

Les patients présentant une anémie bien tolérée dans un contexte d'accroissement des besoins en fer doivent bénéficier d'une supplémentation en fer d'emblée sous réserve d'une surveillance clinique et biologique rapprochée.

Les indications de la transfusion sont exceptionnelles et limitées aux anémies profondes et/ou mal tolérées.

B. La prise en charge chez l'adulte (curatif)

1. Origine de la carence en fer

La mise en place d'un traitement se fait uniquement après le diagnostic clinique et biologique.

Une fois que l'anémie ferriprive est confirmée, il est nécessaire d'élucider l'origine de la carence en fer.

L'insuffisance d'apport ou l'augmentation des besoins (principalement chez la femme enceinte) nécessite une supplémentation en sels de fer.

En cas de suspicion de pertes sanguines anormales, il est nécessaire de pratiquer des examens complémentaires afin de corriger ou limiter cette perte et ainsi de réévaluer la nécessité d'une supplémentation en sels de fer.

Ces examens comprennent en première intention une exploration gynécologique chez la femme. Si le saignement n'est pas d'origine gynécologique, une fibroscopie et une coloscopie sont nécessaires.

Chez l'homme, la fibroscopie et la coloscopie sont systématiques.

Si l'exploration endoscopique est négative, il faudra pratiquer un scanner abdomino-pelvien et transit du grêle.

Dans tous les cas possibles, il est donc nécessaire de supprimer la cause d'un saignement.

2. Modalité de supplémentation en sel de fer

La supplémentation en sels de fer est prescrite pour 3 à 6 mois en fonction de l'importance de la carence, elle fait appel pour l'essentiel au traitement oral, en une ou plusieurs prises par jour, si possible à jeun pour en améliorer l'absorption, ou à défaut pendant les repas pour en améliorer la tolérance.

Au 10^e jour de traitement, un dosage des réticulocytes est pratiqué. Normalement la supplémentation en fer devrait relancer la synthèse de globules rouges et le taux de réticulocyte devrait donc augmenter ; c'est la crise réticulocytaire.

S'il n'augmente pas il faut rechercher une autre cause à cette anémie (recherche d'un saignement, autre type d'anémie)

La remontée du taux d'hémoglobine (3 à 4 g/dl en 3 à 4 semaines) est d'autant plus rapide que l'anémie initiale était profonde.

A 1 mois de traitement, une réévaluation biologique et clinique est pratiquée :

- La concentration de ferritine doit remonter
- La NFS doit montrer une remontée de la concentration d'hémoglobine
- Les signes cliniques doivent montrer une amélioration

Si cette réévaluation montre un échec thérapeutique, il faut rechercher une autre cause à cette anémie (recherche d'un saignement, autre type d'anémie)

La supplémentation en sels de fer doit être poursuivie pendant 3 à 6 mois pour reconstituer les réserves en fer. Si ce n'est pas le cas, le traitement sera poursuivi indéfiniment. (Figure 36: Stratégie thérapeutique de l'anémie ferriprive

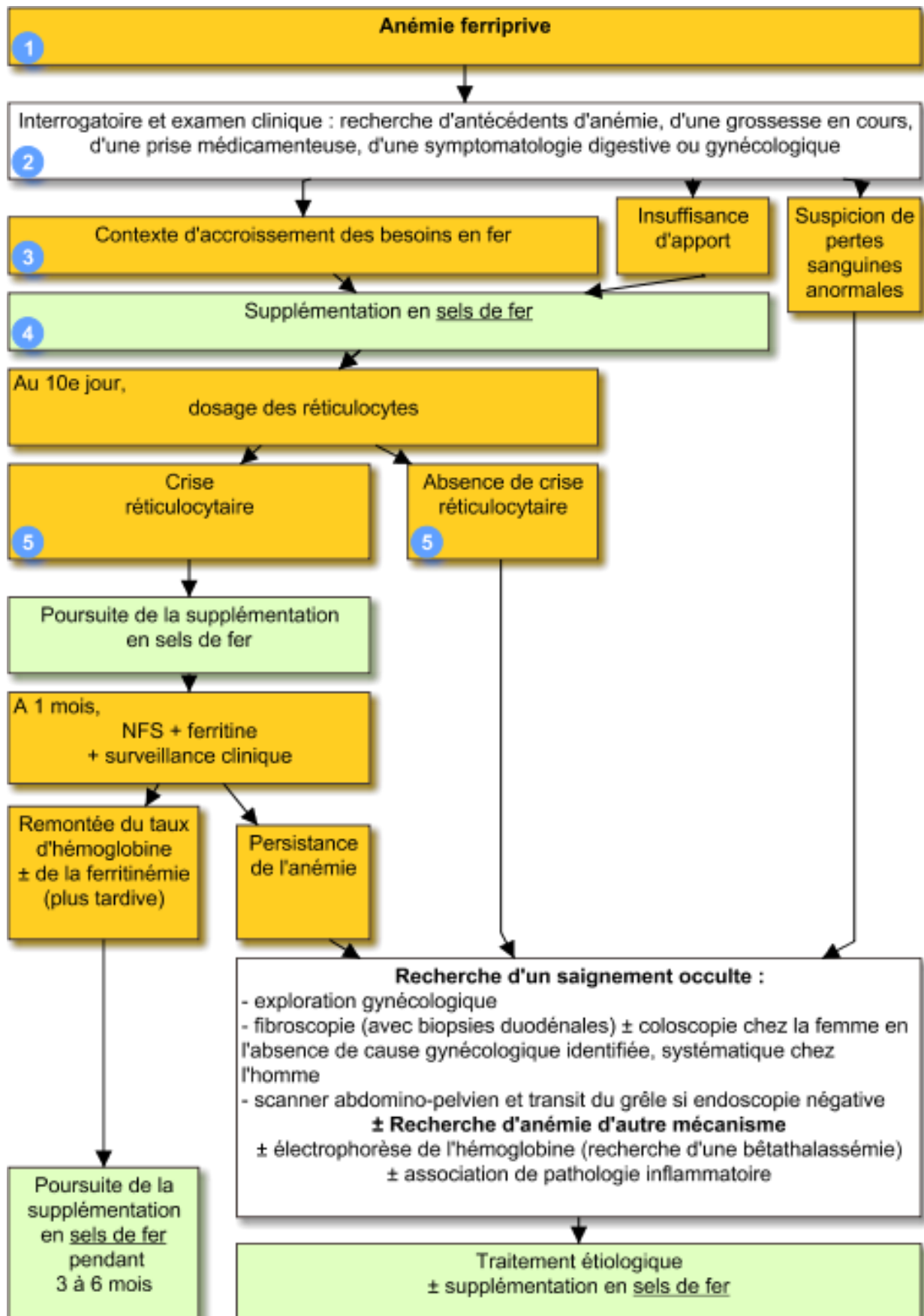


Figure 36: Stratégie thérapeutique de l'anémie ferriprive (34)

C. La prise en charge chez l'enfant (curatif)

Elle suit le même schéma que la prise en charge chez l'adulte.

La supplémentation en fer est basée sur le poids ; c'est la seule différence avec la prise en charge chez l'adulte. La dose est de 3 à 6 mg/kg/jr en 2 prises quotidiennes.

Le traitement curatif par intraveineuse sera limité à certains cas (malabsorption, intolérance, inobservance avec carence majeure).

Les effets indésirables digestifs sont plus fréquents que chez l'adulte et nécessitent une réduction de dose.

La surveillance chez l'enfant est identique à celle chez l'adulte. (35)

D. La prise en charge chez la femme enceinte (préventif)

Conséquence d'un accroissement des besoins en fer au cours de la grossesse, l'anémie ferriprive est fréquente, plus particulièrement au 3e trimestre.

Les facteurs favorisant sont les règles abondantes, hors grossesse, la multiparité, les grossesses rapprochées, les conditions socioéconomiques défavorables.

L'alimentation habituelle ne permet pas toujours de couvrir les besoins physiologiques en fer particulièrement élevés au cours des 2 derniers trimestres, et ce d'autant plus que la majorité des femmes enceintes débutent leur grossesse avec des niveaux de réserves en fer faibles ou nuls.

Une supplémentation en fer est prescrite chez les femmes identifiées à risque d'anémie ferriprive (notamment antécédents d'anémie, saignements récents, femmes multipares ou grossesses rapprochées) ayant une carence martiale objectivée et lorsqu'un apport alimentaire suffisant en fer ne peut être assuré. Les doses sont comprises entre 30 à 50 mg de fer élément par jour en fonction du contexte clinique et des facteurs de risque associés.

E. Les traitements substitutifs

1. Les sels de fer par voie orale

Les sels de fer constituent le traitement préventif et curatif de l'anémie par carence martiale, en complément du traitement étiologique.

Les formes orales contiennent des sels ferreux (Fe^{2+}) 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.

Les formes orales entraînent fréquemment une coloration foncée des selles. Parmi les autres effets indésirables on observe parfois des troubles gastro-intestinaux de type de nausées, constipation ou diarrhée, qui peuvent affecter l'observance traitement.

La concentration en fer est variable selon les médicaments. La posologie varie entre 100 à 200 mg par jour per os chez l'adulte, selon les besoins.

Le traitement, en une ou plusieurs prises par jour à jeun pour en améliorer l'absorption ou au moment des repas pour en améliorer la tolérance. Les problèmes de tolérance sont fréquents (diarrhées, vomissements, gastralgies) mais ne nécessitent pas la suspension du traitement.

La prescription d'une supplémentation en fer doit être recommandée pour une durée de 3 à 6 mois en fonction de l'importance de la carence.

Certains médicaments diminuent l'absorption digestive du fer (calcium, cyclines, entacapone, fluoroquinolones, bisphosphonates, pénicillamine, lévodopa, methyldopa, hormones thyroïdiennes, topiques gastro-intestinaux, antiacides et adsorbants, strontium, zinc), les sels de fer doivent être pris à distance de ces médicaments (plus de 2 heures si possible). (34).

Le fer par voie orale ne doit jamais être associé aux sels de fer administrés par voie injectable (risque de Lipothymie, voire choc attribué à la libération rapide du fer et de sa forme complexe et à la saturation de la sidérophiline).(34)

Voici la liste des médicaments (DCI + nom commercial) utilisés dans le traitement substitutif par voie oral de la carence martiale :

a) Ascorbate ferreux



Figure 37: ASCOFER 33mg gélule

Laboratoire TRADIPHAR

Posologie usuelle :

- Adulte et enfant de plus de 30 kg : 3 à 6 gélules par jour.
- Femme enceinte : 1 ou 2 gélules par jour pendant les 6 derniers mois de la grossesse (sur prescription médicale).
- Enfant de 20 à 30 kg : 3 ou 4 gélules par jour

Contient de l'acide ascorbique (vitamine C) qui augmente l'absorption du fer.

Non listé - Remboursable à 65 % - Prix : 2,53 € - boîte de 30 gélules

b) Fumarate ferreux



Figure 38: FUMAFER 33 mg/1 g poudre oral

Laboratoire SANOFI PASTEUR

Posologie usuelle :

- Nourrisson : 1 à 4 cuillères-dose (selon l'âge) de poudre chocolatée par jour.

Non listé - Non remboursé - boîte de 50g de poudre



Figure 39: FUMAFER 66 mg comprimé pelliculé

- Adulte et enfant de plus de 30 kg (environ 10 ans) : 2 ou 3 comprimés par jour.
- Femme enceinte : 1 comprimé par jour, à partir du 4e mois de la grossesse (sur prescription médicale). (26)

Non listé - Remboursable à 65 % - Prix : 2,01 € - boîte de 100 comprimés

c) *Gluconate ferreux + cuivre + manganèse*



Figure 40: TOT'HEMA solution buvable en ampoule

Laboratoire INNOTECH INTERNATIONAL

Posologie usuelle :

- Adulte : 2 à 4 ampoules par jour.
- Femme enceinte : 1 ampoule par jour à partir du 4e mois de grossesse (sur prescription médicale).
- Enfant et nourrisson : 5 à 10 mg de fer par kg et par jour ; soit, pour un enfant de 10 kg : 1 à 2 ampoules par jour.

Non listé - Non remboursé - boîte de 20 ampoules de 10 ml

d) Ferédétate de sodium



Figure 41: FERROSTRANE 0,68 % sirop

Laboratoire TEOFARMA SRL

Posologie usuelle :

- Adulte et enfant de plus de 30 kg (environ 10 ans) : 3 à 6 cuillères à café de sirop par jour.
- Femme enceinte : 1 ou 2 cuillères à café de sirop à partir du 4e mois de la grossesse (sur prescription médicale).
- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 4 à 5 cuillères à café de sirop par jour.
- Enfant de 12 à 20 kg (environ 30 mois à 6 ans) : 3 à 4 cuillères à café de sirop par jour.
- Nourrisson de 8 à 12 kg (environ 6 à 30 mois) : 2 à 3 cuillères à café de sirop par jour.
- Nourrisson de 5 à 8 kg (environ 1 à 6 mois) : 1 à 2 cuillères à café de sirop par jour.

Sur ordonnance (Liste II) - Remboursable à 65 % - Prix : 1,86 € - Flacon de 125ml

e) *Succinate ferreux + acide succinique*

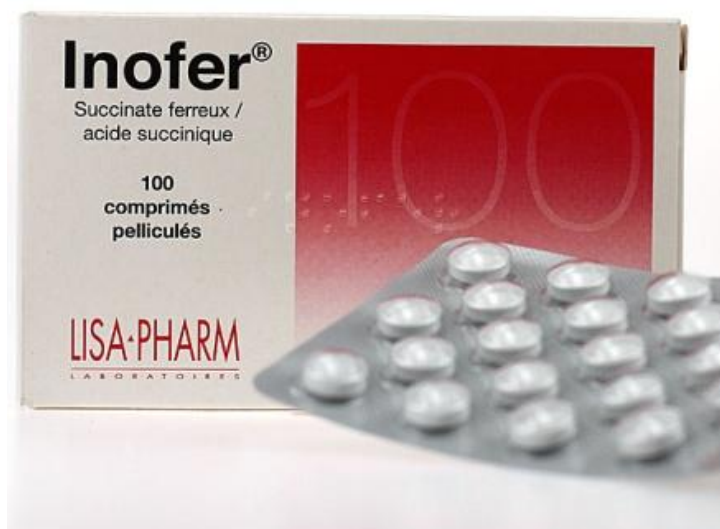


Figure 42: INOFER 100 mg comprimé pelliculé

Laboratoire LISAPHARM

Posologie usuelle :

- Adulte et enfant de plus de 30 kg (environ 10 ans) : 1 ou 2 comprimés, 3 fois par jour.
- Femme enceinte : 1 à 2 comprimés par jour à partir du 4e mois de la grossesse (sur prescription médicale).
- Enfant de 20 à 30 kg (environ 6 à 10 ans) : 1 comprimé, 3 ou 4 fois par jour.

- Remboursable à 65 % - Prix : 5,53 € - boîte de 100 comprimés

f) Sulfate ferreux



Figure 43: TARDYFERON 80 mg comprimé enrobé

Laboratoire PIERRE FABRE MEDICAMENT

Posologie usuelle :

- Femme enceinte : 1 comprimé par jour ou tous les 2 jours, pendant les 6 derniers mois de la grossesse (sur prescription médicale).
- Adulte et enfant de plus de 10 ans : 1 ou 2 comprimés par jour.
- Enfant de 6 à 10 ans : 1 comprimé par jour mais il présente un risque d'intoxication, il est donc réservé en cas d'intolérances gastro-intestinale. (28)

- Remboursable à 65 % - Prix : 2,80 € - boîte de 30 comprimés

g) Sulfate ferreux + acide ascorbique



Figure 44: FERO-GRAD VITAMINE C 500 comprimé enrobé

Laboratoire TEOFARMA

Posologie usuelle :

- Adulte : 1 ou 2 comprimés par jour.
- Femme enceinte : 1 comprimé par jour à partir du 4e mois de la grossesse (sur prescription médicale).

Pas chez l'enfant car il présente un risque d'intoxication. (28)

Contient de l'acide ascorbique (vitamine C) qui augmente l'absorption du fer.

- Remboursable à 65 % - Prix : 2,40 € - boîte de 30 comprimés



Figure 45: TIMOFEROL gélule

Laboratoire ELERTE

Posologie usuelle :

- Femme enceinte : 1 gélule par jour, pendant les 6 derniers mois de la grossesse (sur prescription médicale).
- Adulte et enfant de plus de 12 ans : 2 à 4 gélules par jour.

Pas chez l'enfant car il présente un risque d'intoxication. (28)

Contient de l'acide ascorbique (vitamine C) qui augmente l'absorption du fer.

Remboursable à 65 % - Prix : 1,76 € - boîte de 30 gélules.

h) Acide folique + sulfate ferreux



Figure 46: TARDYFERON B9 comprimé pelliculé

L'association acide folique et sulfate ferreux dispose d'une AMM dans le traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.

2. Le fer par voie injectable

Les traitements intraveineux d'emblée sont à réserver aux insuffisants rénaux chroniques et aux patients présentant une malabsorption ou une maladie intestinale inflammatoire chronique.

La commission de la transparence a souligné le risque de surcharge en fer chez les patients hémodialysés recevant du fer par voie IV et a rappelé la nécessité de respecter la dose maximale quotidienne de 200 mg chez ces patients

De plus, la HAS a donné un avis favorable à la radiation de Ferrisat de la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités. Selon l'Agence européenne du médicament, le rapport bénéfice/risque des médicaments à base de fer par voie injectable reste favorable mais, en raison du risque de réactions graves d'hypersensibilité, les médicaments concernés ne doivent plus être prescrits, délivrés ou administrés qu'au sein des établissements de santé (depuis fin janvier 2014) et être administrés en présence de personnel capable de prendre en charge de telles réactions. Ils ne doivent être utilisés pendant la grossesse qu'en cas d'absolue nécessité (risque vital maternel et fœtal).

Les médicaments à base de fer administrés par voie injectable sont listés ci-dessous :

a) Fer



Figure 47: FERINJECT 50 mg/ml solution injectable pour perfusion

Laboratoire VIFOR FRANCE

Liste I - Médicament réservé à l'usage hospitalier

Ferinject est indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées.

b) Fer + dextran



Figure 48: FERRISAT 50 mg/ml solution injectable pour perfusion

Laboratoire HAC Pharma

Liste I - Médicament réservé à l'usage hospitalier

Ferrisat est indiqué dans le traitement de la carence martiale dans les situations suivantes :

- Intolérance démontrée aux préparations orales de fer ou en cas d'inefficacité démontrée du traitement martial oral
- Nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer.

c) Fer + saccharose



Figure 49: VENOFER 20 mg/ml solution injectable IV

Laboratoire VIFOR France

Liste I - Médicament réservé à l'usage hospitalier

Cette solution injectable de fer pour voie IV est indiquée :

- En traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré ;
- En situation préopératoire : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/100 ml) et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150 µg/l ;
- En traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale ;
- En traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/100 ml) liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Des génériques sont disponibles chez ARROW (Figure 50) MYLAN, PANPHARMA, SANDOZ



Figure 50: Fer Actavis, solution injectable

Il existe des tableaux permettant de déterminer la dose de fer à injecter en fonction de l'indication, du poids corporel et du taux d'hémoglobine du patient.

Le tableau (Figure 51) est utilisé dans l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé et dans les anémies hyposidérémiques par carence martiale liées aux maladies inflammatoires chroniques sévères de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Dose de Fer (ml)		Hb cible - Hb actuelle (g/100 ml)													
		0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6	6,5	7
Poids (kg)	5	4	4	5	5	5	6	6	6	6	7	7	7	8	8
	10	8	9	9	10	11	11	12	12	13	14	14	15	15	16
	15	12	13	14	15	16	17	18	18	19	20	21	22	23	24
	20	16	17	19	20	21	22	23	25	26	27	28	29	31	32
	25	20	22	23	25	26	28	29	31	32	34	35	37	38	40
	30	24	26	28	30	32	33	35	37	39	41	42	44	46	48
	35	27	29	31	33	36	38	40	42	44	46	48	50	52	54
	40	27	30	32	35	37	39	42	44	47	49	51	54	56	59
	45	28	30	33	36	39	41	44	47	49	52	55	57	60	63
	50	28	31	34	37	40	43	46	49	52	55	58	61	64	67
	55	28	32	35	38	42	45	48	51	55	58	61	65	68	71
	60	29	32	36	39	43	47	50	54	57	61	65	68	72	75
	65	29	33	37	41	45	48	52	56	60	64	68	72	76	80
	70	29	33	38	42	46	50	54	59	63	67	71	75	80	84
	75	30	34	39	43	48	52	57	61	66	70	75	79	84	88
	80	30	35	39	44	49	54	59	63	68	73	78	83	87	92
	85	30	35	40	45	51	56	61	66	71	76	81	86	91	96
	90	30	36	41	47	52	57	63	68	74	79	84	90	95	101
	95	31	36	42	48	54	59	65	71	76	82	88	93	99	105
	100	31	37	43	49	55	61	67	73	79	85	91	97	103	109
	105	31	38	44	50	57	63	69	75	82	88	94	101	107	113
	110	32	38	45	51	58	65	71	78	84	91	98	104	111	117
	115	32	39	46	53	60	66	73	80	87	94	101	108	115	122
	120	32	39	47	54	61	68	75	83	90	97	104	111	119	126

Figure 51: tableau de détermination de la dose de fer à injecter en fonction du poids et de l'hémoglobine (37)

3. La transfusion sanguine

La transfusion sanguine est le seul traitement d'urgence de l'anémie qui permet un apport immédiat et efficace de globules rouges. La réponse sera immédiate et les effets ressentis instantanément.

Dans les anémies les plus graves, la transfusion sanguine est indispensable et il n'y a pas d'alternative, son absence peut conduire à la mort ou à des séquelles graves (infarctus, lésions cérébrales irréversibles...).

La peur d'une transfusion fait qu'habituellement, lorsque la solution de fer intraveineux est proposée, le patient préfère celle-ci, au prix d'un taux d'hémoglobine bas sur une période plus longue. (38)

F. Conseils à l'officine

Le premier axe du conseil à l'officine est l'alimentation. On peut rappeler au patient que les végétaux riches en fer sont les asperges, les épinards, les betteraves rouges ou encore les poireaux mais qu'il est également important de consommer de la viande rouge et du poisson car ils assurent l'apport en fer héminique (mieux absorbé).

Il faut également expliquer que certains aliments peuvent diminuer l'absorption du fer (thé, lait, céréales, boisson gazeuses.)

Le deuxième axe du conseil porte sur la supplémentation en fer. Elle doit être réalisée le matin, à jeun pour augmenter l'absorption ou pendant un repas pour augmenter la tolérance.

Des interactions médicamenteuses sont possibles avec le calcium ou encore les biphosphonates par compétition au niveau du site d'absorption ; Il faut donc espacer les prises.

L'association à l'acide ascorbique (Vitamine C) permet, à l'inverse, d'augmenter l'absorption du fer.

Il faut également informer le patient des effets indésirables possibles (coloration des selles en noir, intolérances digestives) et lui demander de les signaler s'ils venaient à apparaître.

Enfin il faut expliquer au patient que le traitement de la carence martiale est relativement long (3 à 6 mois). Il faut donc insister sur le respect d'une bonne observance afin de laisser le temps à l'organisme de reconstituer ses réserves en fer.

Certaines plantes comme l'ortie, le fenugrec, la spiruline, le quinquina ou la luzerne peuvent être utilisées en phytothérapie pour leur richesse en fer et en vitamine C. Elles sont utilisées en décoction, en extraits secs ou en teinture mère. (39)

Les souches homéopathiques utilisées dans l'anémie par carence martiale sont China Rubra, Ferrum Metallicum et Natrum Muriaticum. (40)

VIII. Illustration par un cas clinique

Le cas clinique suivant va permettre d'illustrer les différentes étapes de diagnostic et de prise en charge d'une patiente présentant une anémie par carence martiale.

Ce cas est tiré de l'épreuve de dossiers thérapeutiques et biologiques du concours de l'internant de pharmacie de mai 2014.

A. Le cas

Madame Z, 25 ans, d'origine tunisienne est mère de 4 enfants dont l'aîné a 5 ans et le dernier 5 mois. A l'occasion de douleurs mictionnelles, elle consulte un médecin qui note une pâleur cutanée chez cette patiente qui se déclare très asthénique depuis plusieurs semaines. Le médecin prescrit un hémogramme dont les résultats sont les suivants (41):

Sg Erythrocytes 4,19 T/L

Sg Hématocrite 0,26

Sg Hémoglobine **75 g/L** valeurs usuelles : 120 - 150 g/L chez la femme

Sg Leucocytes 4,9 G/L

Sg Plaquettes 455 G/L

Formule leucocytaire :

Polynucléaires neutrophiles 0,54

Polynucléaires éosinophiles 0,01

Polynucléaires basophiles 0,00

Lymphocytes 0,36

Monocytes 0,09

Sont mentionnées à la lecture du frottis : anisocytose, poïkilocytose, hypochromie et présence de cellules cibles.

L'examen cytbactériologique des urines révèle la présence d'E. Coli. Un traitement par norfloxacine pendant trois jours est prescrit.

B. L'Interprétation

1. Analyse de l'hémogramme

On note un taux d'hémoglobine bas, (Hémoglobine 75g/L, valeurs usuelles : 120 - 150 g/L chez la femme) il s'agit donc d'une **anémie**.

La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) indique la concentration moyenne d'hémoglobine dans un globule rouge. Elle peut être calculée en divisant la concentration d'hémoglobine exprimée par litre de sang par la valeur de l'hématocrite. Les valeurs normales sont comprises entre 30 et 35 g/dl. Une CCMH diminuée (hypochromie) est observée quand l'hémoglobine est anormalement diluée dans les hématies, comme lors de carences en fer ou dans les thalassémies.

Ici $CCMH (\%) = \text{Hémoglobine (g/dl)} / \text{hématocrite (fraction)} = 7,5/0,26 = 28,8 \text{ g/dl}$

On parle donc d'**hypochromie** car la CCMH est inférieure à 32

La teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) est la quantité moyenne d'hémoglobine contenue dans une hématie. La TCMH se calcule en divisant la concentration d'hémoglobine exprimée par litre de sang par le nombre de globules rouges par litre de sang. La valeur normale est comprise entre 28 et 32 picogrammes par hématie. Une augmentation de la TCMH peut éventuellement se voir au cours des anémies macrocytaires, car les hématies sont plus grosses que la normale et tendent donc à avoir une TCMH plus élevée. A l'inverse, la TCMH peut être diminuée dans de nombreux types d'anémie (carence en fer, etc) dont les anémies microcytaires

Ici, $TCMH (\text{pg}) = \text{Hémoglobine (g/L)} / \text{Erythrocytes (T/L)} = 75 / 4,19 = 17,9 \text{ picogrammes}$

On parle donc d'anémie **hypochrome**.

Le volume globulaire moyen (VGM) représente le volume moyen des globules rouges. Il peut être directement mesuré par les automates de numération, ou calculé en divisant l'hématocrite par le nombre de globules rouges. Sa valeur normale est comprise entre 80 et 100 femtolitres. Le VGM est augmenté quand les globules rouges sont plus gros que la normale (macrocytose), comme par exemple lors des anémies causées par un déficit en

vitamine B12. Quand le VGM diminue, les globules rouges sont plus petits que la normale (microcytose), comme cela se voit dans les carences en fer ou les thalassémies.

Ici, $VGM (fl) = \text{hématocrite} / \text{Erythrocytes (T/L)} = 62 \text{ femtolitres}$

On parle donc de **microcytose**.

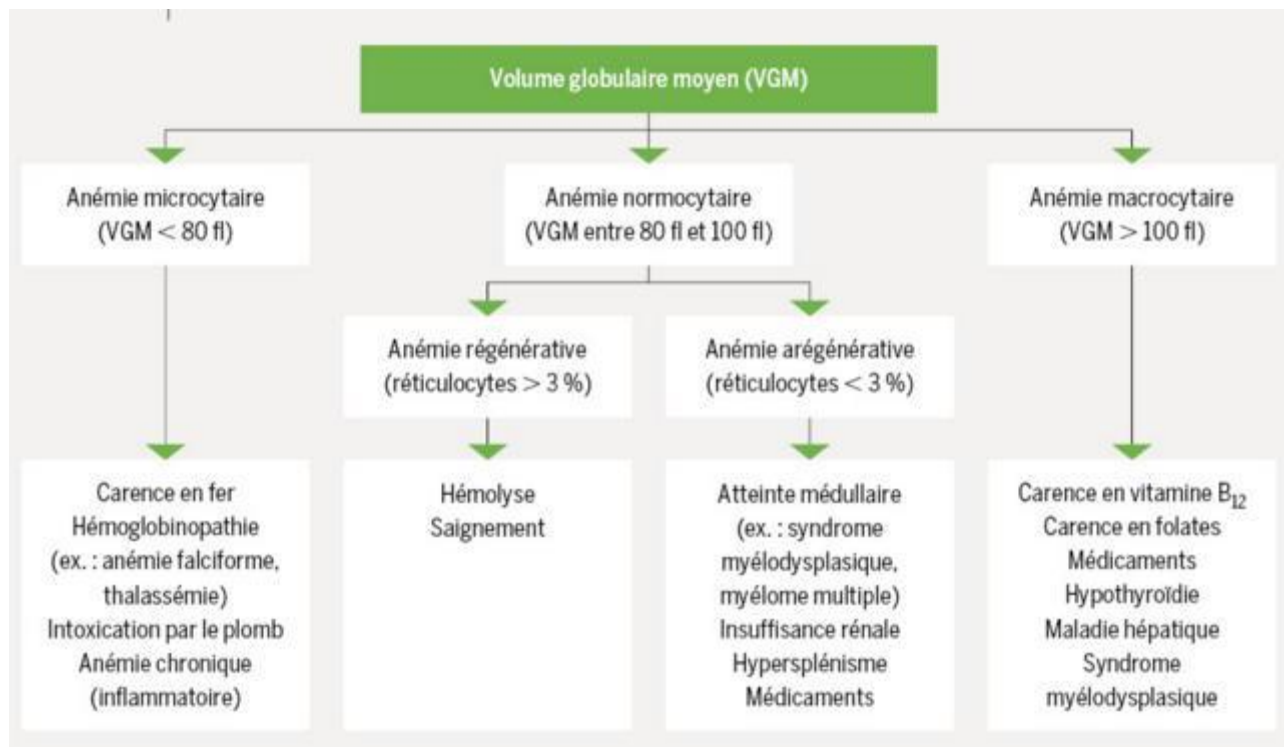


Figure 52: Arbre d'identification des anémies et des étiologies les plus fréquentes

En se référant à l'arbre d'identification des anémies (Figure 52), le diagnostic s'oriente vers une anémie par carence martiale, une inflammation chronique, une thalassémie ou une anémie sidéroblastique.

Les anomalies mentionnées sur le frottis accompagnent ce type d'anémie.

Le nombre de leucocytes et la formule leucocytaire sont normaux (ce qui est fréquent lors d'infection urinaire basse)

La numération plaquettaire montre une thrombocytose en liaison avec une possible carence martiale ou dans le cadre de l'inflammation.

2. Diagnostic différentiel

La ferritine est l'examen de première intention pour rechercher une carence en fer. Si son taux est diminué, il s'agit d'une carence martiale : il est inutile de doser un autre marqueur du métabolisme du fer (19)

Si la ferritinémie n'est pas abaissée, il faut réaliser un bilan martial plus complet.

Il faut donc commencer par le dosage du fer sérique et de la transferrine afin de pouvoir calculer la capacité totale de fixation à la transferrine et le coefficient de saturation de la transferrine.

Si le fer sérique est normal : c'est très probablement une thalassémie ou une anémie sidéroblastique

Si le fer sérique est bas (<10 micromoles/L), il faut doser la ferritinémie.

Si la ferritinémie est normale ou augmentée, la capacité totale de fixation à la transferrine est basse et que le coefficient de saturation de la transferrine est normale : c'est une anémie inflammatoire.

Si la ferritine est basse, la capacité totale de fixation est élevée et le coefficient de saturation de la transferrine est diminuée : c'est une carence martiale.

3. Prévision du bilan martial

S'il s'agit d'une carence en fer, le bilan martial montrera les résultats suivants :

- Fer sérique abaissé, $< 10 \mu\text{mol/L}$
- Ferritinémie effondrée, $< 15 \mu\text{g/L}$
- Transferrine augmentée, $> 4 \text{ g/L}$
- Capacité totale de fixation en fer de la transferrine : augmentée
- Saturation de la transferrine : effondrée.

4. Analyse clinique

Le dossier de Madame Z indique qu'elle est asthénique depuis plusieurs semaines. Ce symptôme est un signe précurseur de carence en fer chez la femme en âge de procréer.

Elle présente une pâleur cutanée qui est un signe classique de l'anémie.

Elle est d'origine tunisienne et statistiquement, les femmes maghrébines sont plus touchées par les anémies ferriprives que les femmes caucasiennes.

Enfin elle a présenté 4 grossesses rapprochées. L'anémie hypochrome microcytaire est donc probablement liée à une carence d'apport en fer avec augmentation des besoins au cours des différentes grossesses.

5. Prise en charge thérapeutique

La thérapeutique consiste à restaurer les réserves de fer. Le fer est apporté par voie orale, sous forme de sels ferreux.

Exemple de traitement :

Figure 53: ASCOFER 33mg gélule



La posologie est de 3 à 6 gélules par jour à jeun pour en améliorer l'absorption ou au moment des repas pour en améliorer la tolérance.

Les effets indésirables possibles sont la coloration foncée des selles (dont la patiente doit être prévenue), des troubles gastro-intestinaux à type de nausées, constipation ou diarrhée.

La supplémentation en fer doit être prescrite pour une durée de 3 à 6 mois en fonction de l'importance de la carence.

La prise à distance (au moins 2 heures) de certains traitements (cyclines, fluoroquinolones, bisphosphonates, pénicillamine, thyroxine, sels de magnésium et de calcium) favorise l'absorption du traitement. (34)

La patiente est traitée par norfloxacin (fluoroquinolone) ; il faudra donc adapter son plan de prise.

Un plan de prise possible serait :

- Ascofer 33mg: 2 au réveil, 2 à 11H, 2 à 17h
- Norfloxacin 400mg: 1 à 9h et 1 au coucher.

Au 10^e jour puis après 1mois, une NFS de contrôle devra être pratiquée.

Après 6 mois de traitement, un bilan de contrôle de la correction complète de la carence devra être pratiqué.

IX. Avis défavorable au maintien du remboursement d'une association FER/Vitamine B9

Le 01 avril 2015

La Haute autorité de santé (HAS) a estimé que le service médical rendu (SMR) par TARDYFERON B9 était insuffisant pour une prise en charge par la solidarité nationale dans l'indication de l'AMM.

Le service médical rendu (SMR) est un critère qui prend en compte plusieurs aspects :

D'une part la gravité de la pathologie pour laquelle le médicament est indiqué ;

D'autre part des données propres au médicament lui-même dans une indication donnée:

- Efficacité et effets indésirables
- Place dans la stratégie thérapeutique (notamment au regard des autres thérapies disponibles) et existence d'alternatives thérapeutiques
- Intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR (Service médical rendu) majeur ou important ;
- SMR modéré ou faible, mais justifiant cependant le remboursement ;
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité. (c'est le cas du Tardyferon B9)

C'est en partie sur ces différents niveaux que sont établis les taux de remboursement des médicaments (anciennement visibles sur les boîtes sous forme de vignette blanche, bleue et orange) (42)

Ce médicament a pour indication le traitement préventif des carences en fer et en acide folique en cas de grossesse lorsqu'un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.

Il ne doit pas (plus) être utilisé dans la prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture de tube neural (spina bifida).

Pour rappel l'HAS avait déjà, lors du premier renouvellement d'inscription en 2008, déclaré qu'elle ne voyait pas l'intérêt de cette association dans la pratique habituelle, compte tenu des périodes

de prescription différentes de l'acide folique et de la supplémentation en fer au cours de la grossesse.

En effet, la période d'utilisation de l'acide folique seul en prévention primaire des risques d'anomalies embryonnaires de fermeture de tube neural doit être entreprise 4 semaines avant la conception, et se poursuivre 8 semaines après celle-ci.

La période d'utilisation du fer quant à elle, est restreinte à la deuxième partie de grossesse ; plus précisément durant le 2^e et 3^e trimestre de grossesse.

Par conséquent, Tardyferon B9 n'a pas de place dans la stratégie de prévention de la carence martiale au cours des deux derniers trimestres de la grossesse. (43)

CONCLUSION

Le corps humain fonctionne avec un stock de fer de 4 grammes, c'est-à-dire l'équivalent d'une cuillère à thé de chocolat en poudre.

L'équilibre du métabolisme du fer doit donc être parfait :

- Absorption et perte quotidiennes se compensent
- Recyclage systématique du fer lors du renouvellement cellulaire
- Régulation à plusieurs niveaux en cas de déséquilibre

Mais nous avons vu qu'une **carence d'apport**, qu'une **malabsorption** digestive ou qu'une **perte par saignement** digestif ou gynécologique suffisent à créer un déséquilibre qui, s'il est prolongé, donnera à terme une anémie par carence martiale.

Cette pathologie de prévalence mondiale se soigne dans la majeure partie des cas par la simple correction d'une de ces trois étiologies et par la prise quotidienne de médicaments à base de fer.

Le mécanisme d'action de ces sels de fer est simple, les effets indésirables sont peu nombreux, les coûts de développement et de fabrication sont faibles et le prix de vente des différentes spécialités est réduit à quelques euros.

Or la carence en fer reste le trouble nutritionnel le plus répandu au niveau mondial (un demi-milliard de personnes selon l'OMS) ; Et l'anémie par carence martiale est encore la plus fréquente de toutes les anémies.

Table des illustrations

Figure 1: Tableau périodique des éléments (4)	18
Figure 2 : Etats d'oxydation du fer (5).....	18
Figure 3 : Répartition du fer héminique et non héminique (3)	19
Figure 4: La boucle du fer (3)	20
Figure 5: Teneur en fer des aliments (8) (9) (6)	22
Figure 6: Schéma général de l'absorption et de la distribution du fer	24
Figure 7: Un enfant à Madagascar tient un morceau de " Vato malemy , " un sédiment de la rivière (12)	25
Figure 8: Fabrication de biscuits à base de terre, de sel et de graisse végétale à Port -au-Prince, Haïti (13).....	26
Figure 9: 1kg de Nzu du Nigeria	27
Figure 10: 300g de Kalaba du Togo	27
Figure 11: 1kg de Mabele du Cameroun (14)	27
Figure 12: Traversées de migrants en méditerranée au 21 avril 2015	28
Figure 13: Arrivées par nationalité sur les côtes d'Italie, de Malte et de Grèce entre janvier et avril 2015.....	28
Figure 14: Régulation par IREP de la synthèse de Ferritine	30
Figure 15: Régulation par IREP de la synthèse de DMT1	31
Figure 16: Régulation du fer par l'hepcidine (3)	32
Figure 17: Les 4 formes de la transferrine (à gauche) et le récepteur à la transferrine (RTf, à droite) (3)	33
Figure 18: cycle de la transferrine (3)	34
Figure 19: Synthèse simplifiée de l'hème	35
Figure 20: Liaisons de coordination du fer de l'hème	36
Figure 21: Structure quaternaire tétramérique de l'hémoglobine humaine adulte (HbA1) (20)	37
Figure 22: Courbe d'affinité de l'oxygène pour l'hémoglobine (courbe de Barcroft)	38
Figure 23: Diagramme des différents bilans martiaux en fonctions de l'état physiopathologique ..	42
Figure 24: Frotti de moelle osseuse avec accumulation de fer dans les érythroblastes (23)	44
Figure 25: Hémogramme	47
Figure 26: Répartition de la carence martiale et de l'anémie (26)	54
Figure 27: Arbre d'identification des anémies et des étiologies les plus fréquentes (27)	56

Figure 28: Pourcentage de femmes asthéniques non ménopausées présentant une carence en fer ou une anémie	59
Figure 29: Pourcentage de femmes présentant une anémie par carence en fer dans la population américaine.....	60
Figure 30: Date du terme et poids moyen à la naissance dans la population guyanaise.....	61
Figure 31: Estimation de la prévalence de l'anémie au niveau mondiale par l'OMS entre 1990 et 1995.....	61
Figure 32: les symptômes classiques de l'anémie (32)	62
Figure 33: Les symptômes classiques de l'anémie (en noir) et spécifiques de l'anémie ferriprive (en rouge) (32).....	63
Figure 34: Le Rotarod.....	64
Figure 35: Fiches de bon usage des technologies de santé concernant la carence en fer (lien : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/fiche_buts_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-07-51_399.pdf).....	69
Figure 36: Stratégie thérapeutique de l'anémie ferriprive (34)	72
Figure 37: ASCOFER 33mg gélule	75
Figure 38: FUMAFER 33 mg/1 g poudre oral	76
Figure 39: FUMAFER 66 mg comprimé pelliculé.....	76
Figure 40: TOT'HEMA solution buvable en ampoule	77
Figure 41: FERROSTRANE 0,68 % sirop	78
Figure 42: INOFER 100 mg comprimé pelliculé	79
Figure 43: TARDYFERON 80 mg comprimé enrobé.....	80
Figure 44: FERRO-GRAD VITAMINE C 500 comprimé enrobé.....	81
Figure 45: TIMOFEROL gélule.....	82
Figure 46: TARDYFERON B9 comprimé pelliculé	83
Figure 47: FERINJECT 50 mg/ml solution injectable pour perfusion	84
Figure 48: FERRISAT 50 mg/ml solution injectable pour perfusion	85
Figure 49: VENOFER 20 mg/ml solution injectable IV	85
Figure 50: Fer Actavis, solution injectable	86
Figure 51: tableau de détermination de la dose de fer à injecter en fonction du poids et de l'hémoglobine (37)	87
Figure 52: Arbre d'identification des anémies et des étiologies les plus fréquentes.....	91
Figure 53: ASCOFER 33mg gélule	93

Bibliographie

1. **Larousse, dictionnaire.** définition oligoélément. [En ligne] [Citation : 20 juillet 2015.] <http://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/oligo%C3%A9l%C3%A9ment/74712>. 1.
2. **Guide Oligothérapie.** les oligo-éléments sont-ils essentiels ? *Oligomed*. paris : Palais Royal, 2006.
3. **Briand, Olivier.** Métabolisme du fer: bases fondamentales de l'homéostasie martiale. *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de LILLE*. 2014-2015.
4. Tableau périodique des éléments. [En ligne] [Citation : 20 juillet 2015.] <http://fr.wikimini.org>. 3.
5. **Gérard GERMAIN, Roger MARI, Daniel BURNEL.** *Abrégés cours: Chimie générale*. MASSON 2007.
6. **Bernard Campillo, Bernard Jacotot.** *Nutrition Humaine*. PARIS : Masson, 2003. pp. 272-274. 2-294-00988-6.
7. **christian, Binet.** Métabolisme du fer. *Faculté de medecine de Tours*. décembre 2009.
8. **ConsoGlobe.** Les aliments riches en fer. *www.ConsoGlobe.com*. [En ligne] 21 Janvier 2015.
9. **Diététiciens de l'hôpital cantonal de lucerne.** Teneur en fer de divers aliments selon la table de composition nutritionnelle suisse. [En ligne] 2004. [Citation : 22 Septembre 2015.] <http://www.iron.medline.ch>.
10. **LOREAL, PIGEON, DEUGNIER, BRISSOT.** *Métabolisme du fer*. Paris : MASSON, 2000.
11. **Laurence LIVERNAIS-SAETTEL, diététicienne diplômée d'état.** Absorption du fer non héminique. *www.dietobio.com*. [En ligne] 2002. [Citation : 24 Septembre 2015.] <http://www.dietobio.com/dossiers/fr/fer/abso.html>.
12. **Reuell, Peter.** Unearthing a dietary behavior. *Harvard Gazette*. [En ligne] 31 octobre 2012. [Citation : 8 octobre 2015.] <http://news.harvard.edu/gazette/story/2012/10/unearthing-a-dietary-behavior/>.

13. **National Geographic.** Guess Who's Eating Dirt: Surprising Number of Men Found Practicing Pica. *National Geographic News*. [En ligne] 19 octobre 2012. [Citation : 08 octobre 2015.] <http://news.nationalgeographic.com/news/2012/10/121019-pica-food-health-science-madagascar-men-women-pregnant-eat-dirt/>.
14. **Aheco.** *Spécialiste dans les produits destinés au marché africain*. [En ligne] [Citation : 08 octobre 2015.] http://webshop.aheco.nl/advanced_search_result.php?keywords=mabele.
15. **Drs Seyrane Yersin, Bernard Favrat, Patrick Bodenmann et Michel Cheseaux.** Anémie ferriprive sur géophagie dans un pays riche? *Revue médicale suisse*. 2012.
16. **Camille Bordenet, Madjid Zerrouky.** Méditerranée : chiffres et carte pour comprendre la tragédie. *Le monde*. [En ligne] 20 avril 2015. [Citation : 2 Octobre 2015.] http://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2015/04/20/en-2015-un-migrant-meurt-toutes-les-deux-heures-en-moyenne-en-mediterranee_4619379_4355770.html.
17. **M.P. Vasson, A. Jardel.** *Principes de nutrition pour le pharmacien*. PARIS : Lavoisier, 2005. pp. 51-56.
18. **Association hémochromatose france.** Qu'est ce que l'hémochromatose ? [En ligne] 21 septembre 2015. <http://hemochromatose.fr/definition>.
19. **HAS.** *Examens du métabolisme du fer dans les carences*. mars 2011.
20. **Russel P, J.** *Genetics*. New york : Harper Collins, 1996.
21. **Brousseau, Thierry.** Métabolisme de l'hème. *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de LILLE*. 2009.
22. —. Catabolisme de l'hème. *Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de LILLE*. 2009.
23. **Leica biosystems.** Kit de coloration spéciale du fer au bleu de Prusse de Perls. [En ligne] [Citation : 3 Novembre 2015.]
24. **CDU-HGE.** Anémie. *Item 297-chapitre 32*. MASSON 2012.

25. **FAO: Food and agriculture Organization of United Nations.** Causes et contrôle de l'anémie nutritionnelle en république-unie de tanzanie. [En ligne] [Citation : 13 octobre 2015.] <http://www.fao.org/docrep/008/w0078f/w0078f0j.htm>.
26. **(OMS), WORLD HEALTH ORGANIZATION.** *Iron Deficiency Anaemia*. 2001.
27. **Bestavros, Alain.** L'anémie persistante chez la personne âgée. [En ligne] 28 février 2014. [Citation : 3 novembre 2015.] <http://lemedecinquebec.org/archives/2014/3/l-anemie-persistante-chez-la-personne-agee/>.
28. **Doutremepuich F. Vaubourdolle M.** Anémie carentielle: carences en fer. *laboratoire d'hématologie, UFR de pharmacie, Bordeaux*. Wolters Kluwer SA 2013.
29. **Mathilde Chappaz, Patrice Marie.** *La carence martiale, une cause d'asthénie trop souvent oubliée*. Faculté de médecine d'Angers 2008.
30. **MMWR Morb Mortal Wkly Rep.** Iron deficiency - United states. 2002. n°51. 897-899.
31. **Hervé Fernandez, Michel Dreyfus.** *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*. Elsevier Masson SAS 2004. volume 33, n°6.
32. **Dr MOUTON, georges.** La Compréhension de Certaines Anémies. *FUNCTIONAL MEDICINE*. [En ligne] [Citation : 12 octobre 2015.] <http://www.gmouton.com/blog-30:-la-comprehension-de-certaines-anemies-1-2.html>.
33. **T. Gaillard, E. Rineau, N. Gueguen, F. Prunier , D. Henrion, S. Lasocki.** *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation*. PARIS : Elsevier Masson SAS, 2014.
34. **Caulin, Charles.** Vidal Recos: anémie par carence en fer. *Flammarion* 2015.
35. **M.S.R, BENAHMED.** Anémies carentielles de l'enfant. *Pédiatrie, Faculté de médecine d'Alger*. 1997.
36. **Vidal.** [En ligne] [Citation : 16 septembre 2015.] <http://www.eurekasante.fr/medicaments>.
37. **Arrow.** Fer activis, brochure pharmaceutique. 2013.
38. **Ministère des affaires sociales et de la santé.** transfusion. [En ligne] http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Depliant_Transfusion_internet.pdf.

39. **Enseignements du Dumenat.** *phytothérapie; la santé par les plante.* faculté de médecine Paris XIII : VIDAL, 2010. pp. 237-238.
40. **Horvilleur, A.** *guide familial de l'homéopathie.* Paris : Hachette, 2011. p. 29.
41. **Concours de l'Internat de pharmacie.** Epreuve de dossiers thérapeutiques de biologie - mai 2014. <http://www.cnci.univ-paris5.fr/pharmacie/Annales>. [En ligne]
42. **HAS.** Le service médical rendu. [En ligne] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr.
43. **HAS.** TARDYFERON B9 (sulfate ferreux, acide folique), antianémique. [En ligne] [Citation : 18 septembre 2015.] http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2027365/fr/tardyferon-b9.
44. **CORNILLET-LEFEBVRE, Pascale.** Métabolisme du Fer. *Laboratoire d'Hématologie CHU de REIMS.* 2009-2010.
45. **Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle.** prévalence de l'anémie, des déplétions en fer, des risques de déplétions en fer et de l'anémie ferriprive. *PARIS 13.* 2007.

Université de Lille 2
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2015/2016

Nom : DASSONNEVILLE

Prénom : Maxime

Titre de la thèse : Métabolisme du fer et anémie par carence martiale

Mots-clés : Fer, Métabolisme, transferrine, ferritine, hepcidine, absorption, hémoglobine, anémie, bilan martial, supplémentation en fer.

Résumé : Le fer est oligo-élément essentiel, c'est-à-dire qu'il ne peut pas être synthétisé par l'organisme alors qu'il joue un rôle indispensable. L'alimentation est le seul moyen de s'en procurer. Le fer d'origine animal est mieux absorbé que le fer d'origine végétal. Le fer est essentiel au transport de l'oxygène et à la formation des globules rouges dans le sang (érythropoïèse). Il est également un constituant essentiel des mitochondries, puisqu'il entre dans la composition de l'hème du cytochrome C. Il joue aussi un rôle dans le renouvellement cellulaire, dans la synthèse d'hormones et de neurotransmetteurs. Dans l'organisme, le fer a son propre système de transport (transferrine, ferroportine), de stockage (ferritine) et de régulation (IREP, Hepcidine, HEC etc.). La carence en fer (ou carence martial) touche un demi-milliard de personnes selon l'OMS. Cette carence peut résulter de 3 mécanismes possibles, éventuellement associés :

- Une perte par saignement (essentiellement digestif ou gynécologique)
- Une carence par malabsorption digestive (maladie cœliaque, géophagie etc.)
- Une carence d'apport (besoins augmentés durant la grossesse et la croissance, végétarien etc.)

Après plusieurs mois de déséquilibre, l'anémie est atteinte.

Le diagnostic de l'anémie par carence martial repose sur :

- Les signes cliniques (asthénie, pâleur, dyspnée, palpitations, ongles striés etc.)
- l'hémogramme (anémie microcytaire hypochrome)
- le bilan martial (ferritine, sidérémie, transferrine etc.)

Le traitement repose essentiellement sur la supplémentation en fer par voie oral.

Membres du jury :

Président : Malika BALDUYCK, Maître de Conférences des Universités
– Praticien Hospitalier, Université Lille 2 – CHRU de Lille

Assesseur : Philippe GERVOIS, Maître de Conférences des
Universités, Université Lille 2

Membre extérieur : Serge BIECQ, Docteur en pharmacie, Saint-André-Lez-Lille