



ABBREVIATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

Hb : hémoglobine

VGM : volume globulaire moyen

TCMH : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

GB : globules blancs

CTF : Capacité totale de fixation

IRE : Iron responsive element

IRP: Iron regulator protein

Fe ++: Fer ferreux

Fe +++: Fer ferrique

AINS: Anti inflammatoire non stéroïdien

Tf: Transferrine

APLV: Allergie aux protéines de lait de vache

N : normal

MO : moelle osseuse

Cs : coefficient de saturation

C : congénital

A : acquis

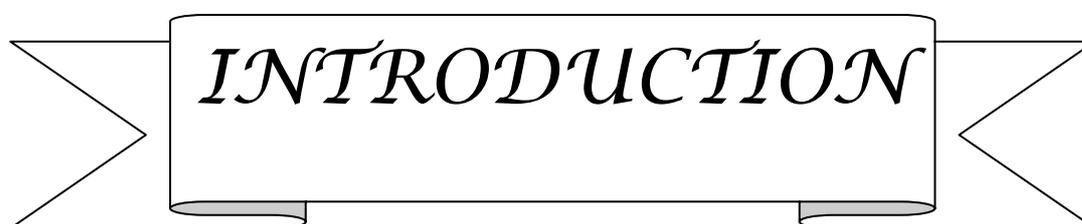
OMS : Organisation Mondiale de la Santé



PLAN

INTRODUCTION	01
PATIENTS ET METHODES	03
I. Objectifs et type de l'étude	04
II. Recrutement des malades.....	04
RESULTATS	06
I. Aspects épidémiologiques généraux.....	07
1. Evolution des cas d'anémies par carence en fer au cours des années.....	07
2. Répartition des patients selon les catégories de la population.....	07
II. Aspects socio-économiques.....	08
1. Origine géographique.....	08
2. Couverture médicale.....	08
III. Aspects cliniques.....	08
1. Antécédents.....	09
2. Délai de consultation	09
3. Signes fonctionnels.....	09
4. Signes physiques.....	10
IV. Aspects biologiques.....	11
1. Hémogramme.....	11
2. Bilan martial.....	12
V. Aspects étiologiques.....	12
VI. Aspects thérapeutiques.....	18
1. Traitement de l'anémie ferriprive.....	18
2. Traitement étiologique.....	18
VII. Aspects évolutifs.....	19
1. Normalisation de l'hémogramme.....	19
2. Absence d'amélioration.....	19
3. Récidive.....	19
DISCUSSION	20
I. Epidémiologie.....	21
II. R appel du métabolisme du fer.....	26
1. Répartition du fer dans l'organisme.....	26
2. Cycle du fer.....	26
3. Régulation du métabolisme du fer.....	35

III. Physiopathologie de l'anémie ferriprive.....	46
1. Besoins spécifiques en fer.....	47
2. Facteurs de risque de la carence en fer.....	48
3. Stades évolutifs de la carence.....	49
IV. Etude clinique.....	50
1. Interrogatoire.....	50
2. Examen physique.....	53
VII. Etude paraclinique	52
1. Diagnostic positif.....	57
2. Diagnostic étiologique.....	63
VI. Diagnostic différentiel.....	65
1. Anémies inflammatoires.....	65
2. Thalassémies hétérozygotes.....	66
3. Anémies sidéroblastiques acquises.....	67
VII. Diagnostic étiologique.....	69
1. Carence d'apport.....	69
2. Augmentation des besoins.....	70
3. Pertes.....	70
4. Malabsorption.....	80
VIII .Prise en charge.....	83
1. Buts.....	83
2. Moyens.....	83
3. Cas particulier : les IRIDA.....	86
4. Evolution sous traitement.....	86
IX. Prévention.....	87
1. Stratégie au Maroc.....	88
2. Stratégies dans le reste du monde.....	91
CONCLUSION.....	94
ANNEXE.....	96
RESUMES	
BIBLIOGRAPHIE	



INTRODUCTION

L'anémie carencielle est définie selon l'OMS par un état pathologique dans lequel la teneur du sang en hémoglobine est devenue anormalement faible suite à une carence à un ou plusieurs nutriments essentiels. L'anémie par carence martiale est l'anémie la plus répandue dans le monde avec 2.15 milliards de personnes atteintes selon l'OMS [1] ; c'est un problème de santé public majeur dans le monde et particulièrement dans les pays en voie de développement de part sa fréquence et les conséquences physiques socio-économiques et intellectuelles liées à cet état [2]. L'anémie ferriprive est une pathologie dont les facteurs de risque sont connus ce qui rend possible sa prévention. Chez le sujet adulte, l'anémie est souvent liée à une perte chronique d'origine souvent gynécologique chez la femme et digestive chez l'homme. Chez l'enfant, il s'agit surtout d'une carence d'apport. Au Maroc, la prévalence de l'anémie ferriprive est de 37.2% chez les femmes enceintes et 31.6% chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans [2].

Le traitement et la guérison de l'anémie par carence en fer est possible chaque fois que le traitement étiologique est associé au traitement martial. La difficulté réside dans le fait que l'étiologie de la carence en fer n'est pas toujours retrouvée.

Notre travail consistera à étudier le profil épidémiologique, clinique thérapeutique et évolutif de cette pathologie afin de dégager les étiologies prépondérantes, évaluer la prise en charge de l'anémie ferriprive au service d'hématologie du CHU Mohamed VI en comparant nos données à celles de la littérature.



*PATIENTS ET
METHODES*

I. Objectif et type de l'étude :

Notre travail est une étude rétrospective allant du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2008 et donc le but est d'évaluer les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives d'une série de 208 cas d'anémies par carence en fer colligés au service d'hématologie clinique du CHU Mohamed VI de Marrakech.

II. Recrutement clinique des malades :

L'étude est faite sur une période de six ans du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2008 et concerne des patients de tous âges vus et suivis en consultation pour anémie ferriprive.

Les données cliniques et biologiques sont répertoriées rétrospectivement à partir des données des dossiers des patients à l'aide d'une fiche d'exploitation (annexe1)

1-Critères d'inclusion :

1.1. L'hémogramme:

L'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine inférieure à un seuil limite qui varie en fonction de l'âge et du sexe. Selon l'OMS :

-Enfants de 6 mois à 6 ans : taux d'hémoglobine <11 g/dl, la normale étant de 11.5-17g/dl

-Enfants de 6 à 14 ans : taux d'hémoglobine <12 g/dl avec une normale de 12-17g/dl

-Femmes : taux d'hémoglobine <12 g/dl, la normale étant comprise entre 12-16g/dl

-Hommes : taux d'hémoglobine <13 g/dl avec une normale comprise entre 13-18g/dl

La microcytose est définie par un volume globulaire moyen (VGM) < 80 fl, la normale étant de 82-98fl.

L'hypochromie est définie par une teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) <27 pg/ml sachant que la normale est de 32-36g/l.

1.2. La ferritinémie :

Le dosage biologique le plus important en cas de carence martiale est la ferritine sérique qui est abaissée :

- Un taux effondré <11 microg/l chez la femme (normale 11-306 microg/l) ou <24 microg/l chez l'homme (normale 24-336microg/l) permet d'affirmer qu'il existe une carence martiale. Chez l'enfant de 6 mois-2 ans la ferritinémie normale est de 30microg/l.

- Un taux non effondré mais < 50 microg/l reste évocateur de carence martial dans certaines situations qui entraînent une augmentation de la ferritinémie (inflammation).

1.3. Fer sérique :

Il n'a pas été demandé chez nos patients car il constitue à lui seul un mauvais reflet de la carence en fer.

1.4. CTF :

La CTF n'a pas été demandé chez nos patients car son dosage n'est pas disponible et son cout est élevé.

2- Critères d'exclusion :

Les patients qui avaient reçu un traitement martial avant la première consultation n'ont pas été inclus dans notre étude.



RESULTATS

I- Aspects épidémiologiques généraux :

1. Evolution des cas d'anémie martiale au cours des années :

Entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2008 (période de 6 ans), 208 cas d'anémie par carence en fer ont été colligés avec une moyenne de 35 cas par an. (Figure1)

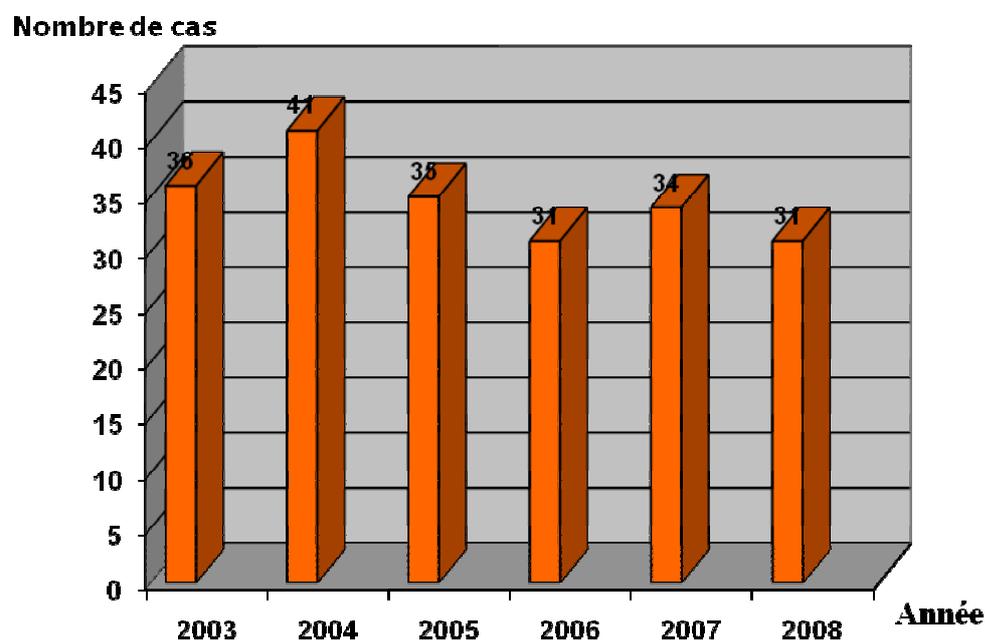


Figure 1 : Evolution ces anémies ferriprives au cours des années.

I.2. Répartition des patients selon les catégories de la population:

Les femmes en période d'activité génitale (15-50 ans) et enceintes représentent la catégorie de la population la plus touchée par l'anémie ferriprive avec 120 cas (57,5 %), suivis par les enfants (0-4 ans) dans 36 cas (17,5 %), les hommes dans 32 cas (15,5 %), les enfants (5-14 ans) dans 12 cas (6 %) et les femmes ménopausées dans 8 cas (3,5 %) (Fig.2).

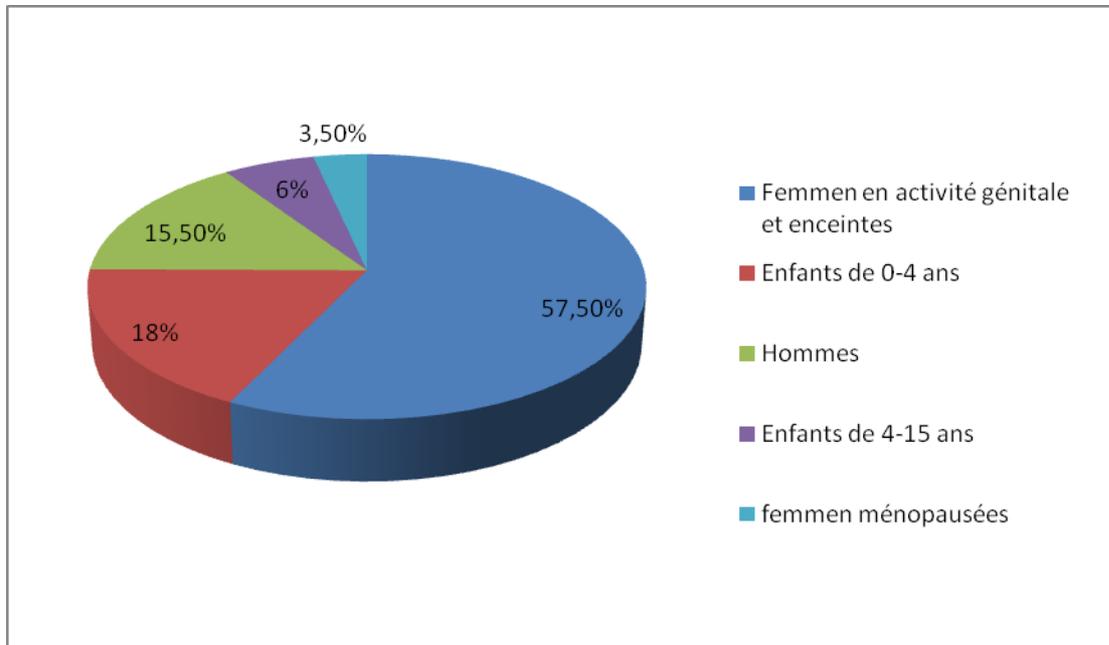


Figure 2 : Répartition des cas d'anémie ferriprive selon la catégorie de la population

II- Aspects socio-économiques :

1. Origine géographique:

L'origine des patients est urbaine dans 94 cas (39,5 %), rurale dans 96 cas (40,4 %), et non précisée dans 48 cas (20,1 %).

2. Couverture médicale :

Treize patients (6,2 %) ont une couverture médicale.

III- Aspects cliniques :

1. Antécédents :

Les antécédents sont dominés par les règles abondantes dans 66 cas soit 31,7 %, les grossesses répétées, multiples et rapprochées dans 39 cas soit 19 % de même que les hémorragies digestives et la géophagie dans 36 cas soit 17,3 % (Tableau I).

Tableau I : antécédents des patients avec anémie ferriprive

Antécédents	Nombre de cas	Pourcentage
Traitement par le fer	25	12 %
Traitement par aspirine, AINS, anticoagulants.	7	3,4 %
Dons répétés de sang	3	1,4 %
Régime pauvre en viande	8	3,8 %
Consommation excessive de thé	13	6,25 %
Géophagie (argile)	36	17,3 %
Règles abondantes	66	31,7 %
Grossesses (répétées, multiples, rapprochées)	39	19 %
Allaitement	5	2,4 %
Dispositif intra-utérin	5	2,4 %
Antécédents familiaux de cancers digestifs ou gynécologiques	4	2 %
Hémorragies digestives	39	18,8 %
Epistaxis à répétition	8	3,8 %

2. Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation est de 9 mois (2- 38 mois).

3. Signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels de l'anémie ferriprive sont dominés par l'asthénie chez 167 patients (80,2 % des cas) et la pâleur cutanéomuqueuse chez 158 patients (76 % des cas) (Tableau II).

Tableau II : signes fonctionnels d'anémie ferriprive

Signes fonctionnels	Nombre de cas	Pourcentage
Asthénie	167	80,2 %
Pâleur cutanéomuqueuse	158	76 %
Tachycardie, dyspnée d'effort, palpitation	66	31,7 %
Céphalée, vertiges, bourdonnements d'oreille	56	27 %

4. Signes physiques :

Ces signes sont observés dans les carences martiales anciennes et profondes, ils sont dominés par des cheveux secs et cassants (47,6 % des cas), une glossite avec atrophie des papilles linguales (44,7 % des cas) et une sécheresse cutanée (41,8 % des cas) (Tableau III).

Tableau III: Signes physiques de l'anémie ferriprive

Signes cliniques		Nombre de cas	Pourcentage
Troubles des phanères :	-cheveux secs et cassants	99	47,6 %
	Koilonychies	67	32.2%
Troubles digestifs :	-glossite avec atrophie des papilles linguales	93	44,7 %
	-perlèche	25	12 %
	-syndrome de Plumer Vinson	6	2,9 %
Signes cutanés :	-Peau sèche	87	41,8 %
	prurit	4	1,9 %
Splénomégalie (géophagie)		12	5,8 %
Aménorrhée		5	2,4 %
Retentissement staturo-pondéral		16	7,7 %

IV- Aspects biologiques :

1. Hémogramme :

L'analyse de l'hémogramme objective une anémie (taux moyen d'hémoglobine de 8,3 g /dl [3,2-11,3 g/dl]) microcytaire (VGM moyen de 65,7 fl) et hypochrome (les taux moyens de TCMH et CCMH sont de 18 pg et 28,2 g/dl respectivement).

Les caractéristiques hématologiques varient selon les catégories de la population (tableau IV).

Tableau IV: Caractéristiques hématologiques des patients avec anémie ferriprive

	Enfants (0-4ans) (n=36)	Enfants (5-14ans) (n=12)	Femmes (15-50 ans) (n=120)	Femmes ménopausé es (n=8)	Hommes (n=32)	Total (n=208)
Taux d'Hb (g/dl)	9,6	6,7	8	8,4	8,7	8,3
VGM moyen (fl)	74	69	62	67,4	68,9	65,7
Taux moyen de la TCMH (pg)	20	20,6	17,7	21,4	20,3	18
Taux moyen de la CCMH (g/dl)	30	27	28	29,5	27,2	28,2
Taux moyen de GB (/mm3)	8750	6200	6520	6720	6900	6900
Taux moyen de plaquettes (/mm3)	444000	352000	370000	339000	400000	384000

2. Bilan martial :

Une ferritinémie effondrée a été observé dans 163 cas (78 % des cas).

Une ferritinémie à la limite inférieure de la normale, non effondrée mais évocatrice de la carence martiale a été présente dans 45 cas (22 % des cas).

Le fer sérique et la CTF n'ont pas été dosé chez nos patients.

V- Aspects étiologiques :

Chez les femmes en période d'activité génitale (15-50 ans), les causes gynécologiques sont les plus fréquentes (31,5 %), soit 55% des étiologies, chez les hommes les causes digestives (9,3 %) sont les plus fréquentes, soit 60 % des causes.

Dans 29,1 % des cas, aucune cause n'a été identifiée. (Figure 3)

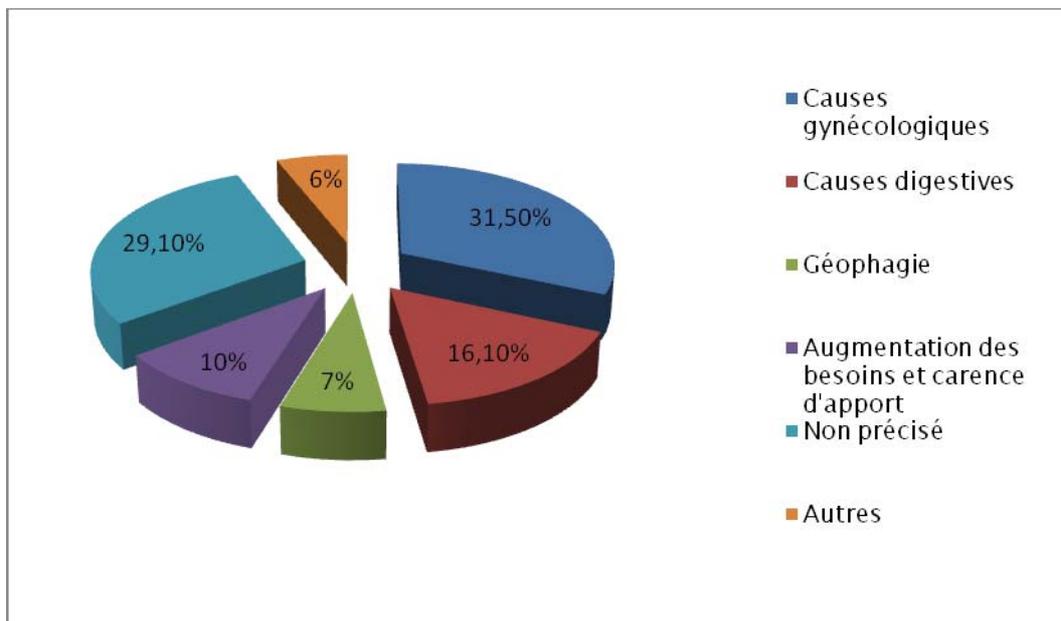


Figure 3 : Etiologies des anémies ferriprives dans notre série

1. Chez l'enfant de 0- 4ans :

Les étiologies dans cette tranche d'âge sont dominées par l'augmentation des besoins et la carence d'apport avec un pourcentage de 9.5% (Figure 4)

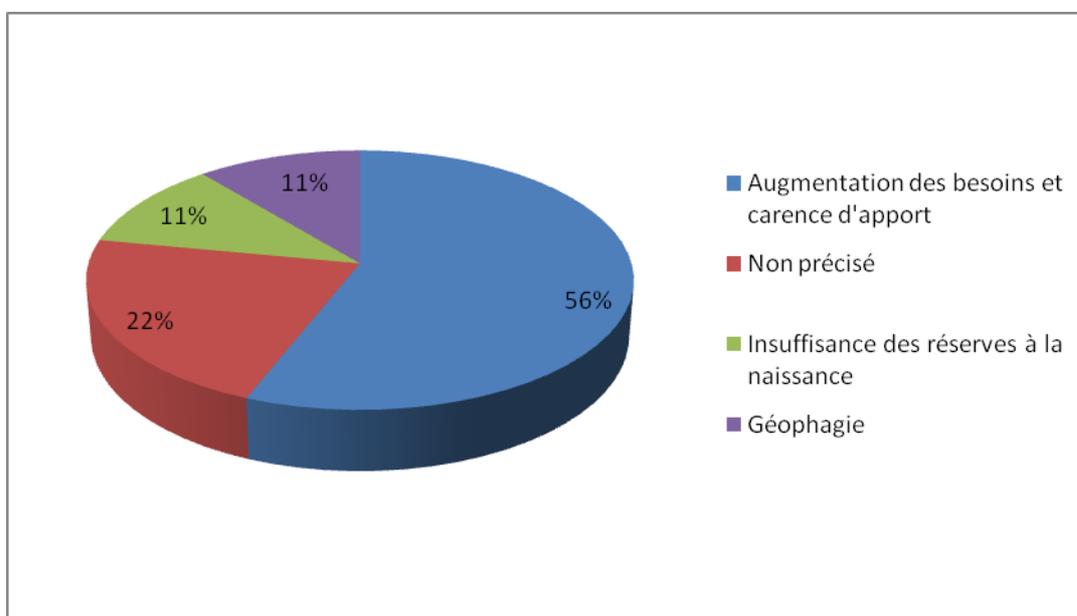


Figure 4 : Etiologies des anémies ferriprives chez les enfants de 0-4 ans

2. Chez la femme en activité génitale :

Les étiologies dans cette catégorie sont dominées par la pathologie gynécologique présente chez 120 femmes soit 57.5% de la population étudiée (tableau V et figure 5)

Tableau V : Etiologies des anémies ferriprives chez les femmes

Etiologies		Nombre de cas	Pourcentage
Causes gynécologiques	Règles physiologiques abondantes	35	16,7%
	Grossesses répétés et rapprochée	20	9,5%
	Fibrome utérin	5	2,4%
	Port de stérilet	5	2,4%
	Cancer de l'ovaire avec hyperplasie de l'endomètre	1	0,5%
Causes digestives	Ulcère gastroduodéal	9	4,3%
	Syndrome de malabsorption	2	1%
	Gastrite aux AINS	1	0, 5%
	Saignement de varices oesophagiennes	1	0, 5%
	Géophagie	9	4,3%
	Dons répétés de sang	3	1,5%
	Maladie de Willebrand	1	0, 5%
Non précisée		28	13,4%

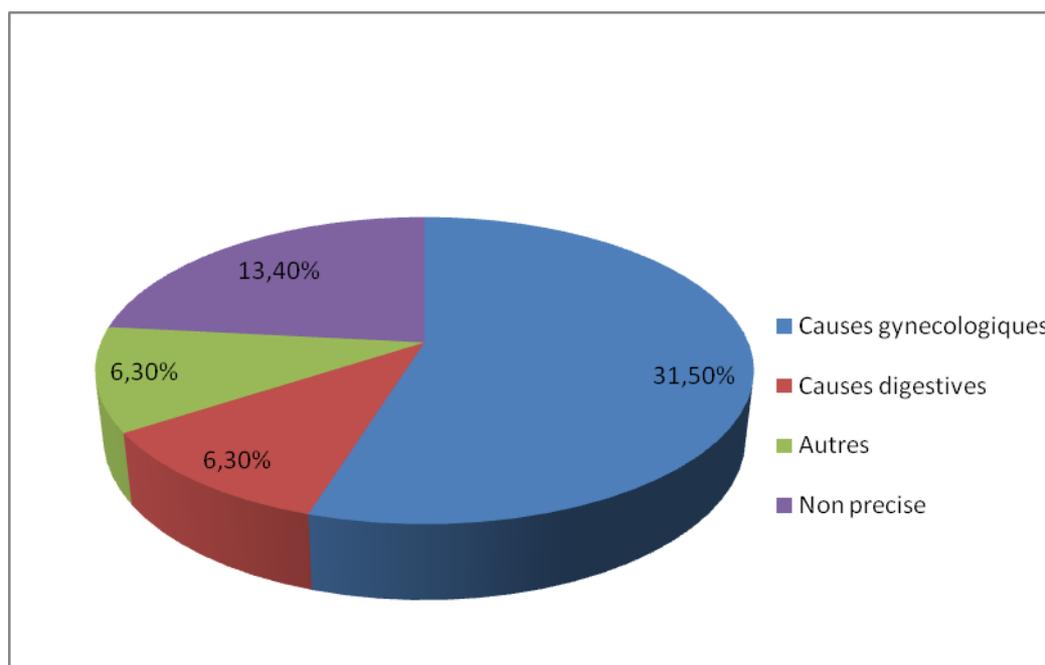


Figure 5: Etiologies des anémies ferriprives chez les femmes en période d'activité génitale

3. Chez l'enfant de 4-15ans :

Les étiologies sont dominées par la géophagie et les diarrhées chroniques qui représentent 1% de toutes les étiologies et 17% des étiologies dans cette tranche d'âge. (Figure 6)

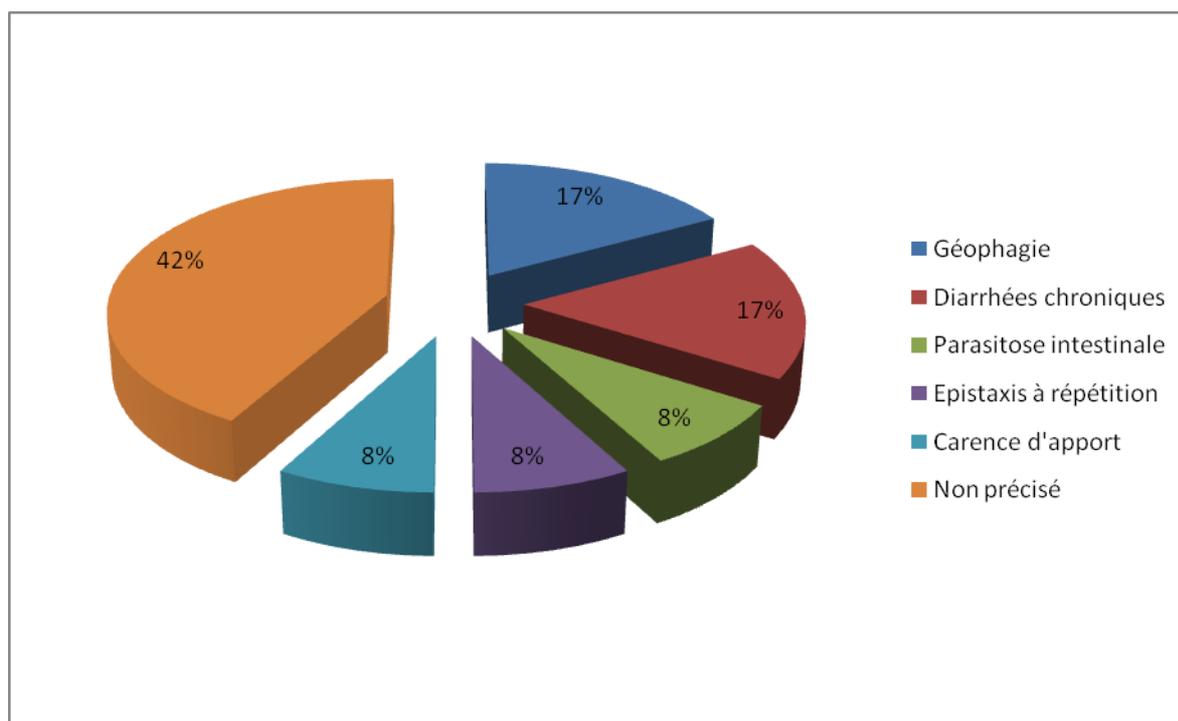


Figure 6 : Etiologies des anémies ferriprives chez les enfants de 4-15ans

4. Chez l'homme et la femme ménopausée :

La pathologie digestive représente la cause la plus fréquente des anémies martiales ; elle concerne 59% des hommes de cette série. (Tableau VI et figure 7)

Tableau VI : Causes des anémies ferriprives chez les femmes ménopausées et chez les hommes.

	Etiologies	Nombre de cas(%)
Hommes	Ulçère gastro-duodéal	6(2,8%)
	Hernie hiatale	3(1,5%)
	Hémorroïdes	3(1,5%)
	Saignement de varices œsophagiennes	2(1%)
	Gastrite aux AINS	2(1%)
	Cancer colorectal	1(0,5%)
	Cancer gastrique	1(0,5%)
	Syndrome de malabsorption	1(0,5%)
	Non précisée	13(6,2%)
Femmes ménopausées	Angiodysplasie intestinale	1(0,5%)
	Non précisée	7(3%)

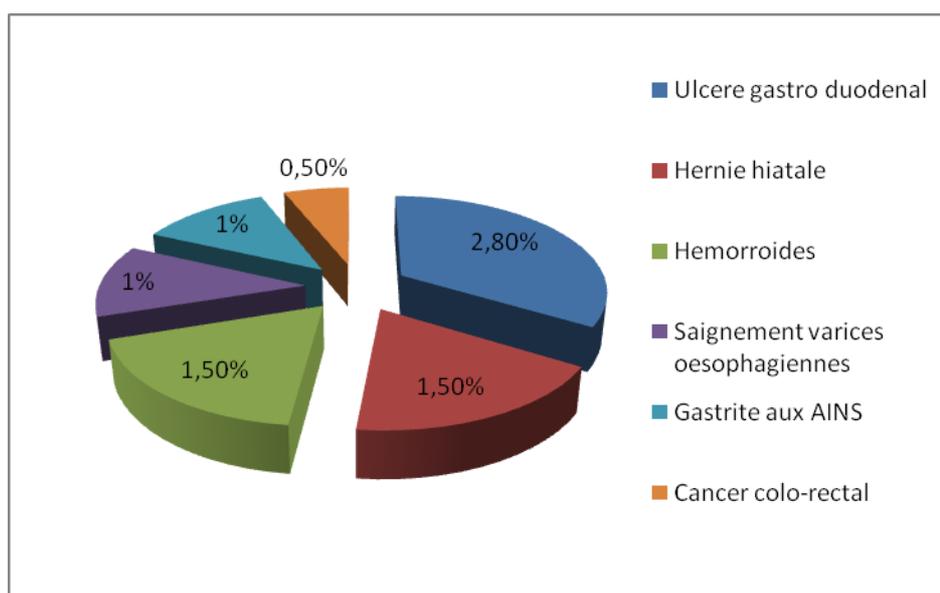


Figure 7 : Etiologies des anémies ferriprives chez les hommes

VI- Aspects thérapeutiques :

1. Traitement de l'anémie ferriprive

1.1. Traitement martial :

Un traitement par sels ferreux per os est prescrit dans 200 cas (96%) et par voie intraveineuse dans 8 cas (4 %), tous les cas à la posologie de 200 mg/j chez l'adulte et mg/kg/j chez l'enfant. Le Tardyféron[®] a été le produit prescrit dans tous les cas avec une durée de traitement de 4 à 6 mois.

1.2. Transfusion sanguine:

Une transfusion en culots globulaires est réalisée chez 14 malades présentant une anémie mal tolérée (6,7 % des cas).

2. Traitement étiologique

L'étiologie a été recherchée chez 126 patients soit 61% des cas. Un traitement étiologique a été associé dans tous les cas.

VII- Aspects évolutifs :

Parmi les 208 cas répertoriés, seulement 137 cas (65,8 % des cas) ont été suivis régulièrement en consultation à long terme. Le reste des patients (34.2% des cas) ont été suivi à court terme puis perdu de vue.

1. Normalisation de l'hémogramme :

Une normalisation de l'hémogramme est observée chez 119 patients (57,2 % des cas) dans un délai inférieur à 5 mois.

2. Absence d'amélioration :

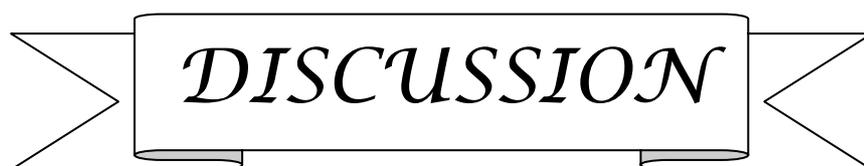
L'absence d'amélioration sous traitement avec persistance d'une microcytose en fin du traitement est observée dans 21 cas (10 %); les causes retenues sont dominées par la présence d'un trait thalassémique associé dans 8 cas (38 %) (Tableau VII).

Tableau VII : cause d'absence d'amélioration sous traitement

Causes	Nombre des cas/ Pourcentage
Trait thalassémique associé	8 (3,8 %)
Mauvaise observance de traitement et sous dosage	7 (33 %)
Persistance de l'étiologie	4 (1,9 %)
Malabsorption	2 (1 %)

3. Récidive

Une récidive de la maladie a été observé dans 6 cas (2,8 %) après un délai moyen de 11 mois (5 mois- 16 mois). Le traitement martial était de nouveaux repris avec une bonne évolution sur le plan clinique et biologique.



DISCUSSION

I-EPIDEMIOLOGIE:

1. Généralités :

La carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémies dans le monde Selon l'Organisation Mondiale de la Santé(OMS), elle toucherait 2,15 milliards de personnes soit 1/3 de la population mondiale.

L'OMS a proposé des critères biologiques permettant de déterminer la prévalence de la carence et de l'anémie dans une population donnée.

Dans les pays en voie de développement, ces chiffres sont déterminés à partir du dosage de l'hémoglobine et de la ferritine [1].

Au Maroc ,selon les résultats d'une enquête faite à l'échelle nationale par le Ministère de la santé publique ,la carence en fer touche environ 45 % des femmes enceintes, 35% des enfants entre 6 mois et 5 ans,31% des femmes en âge de procréer et seulement 10% des hommes .Ces résultats sont basés sur le taux d'hémoglobine et de la ferritine sérique dont la valeur inférieure à 12ug/litre est considérée comme anormale. Selon cette même étude, les apports en fer au niveau national sont de 13mg/jour et par personne qui correspond à des taux de couverture de besoin inférieur à 90% [2].

En Tunisie selon Kouria et al. 94,6% des femmes en âge de procréer seraient touchées; 92,5% des femmes ménopausées et des hommes tandis que les enfants en âge préscolaire, la prévalence serait de 22% [3].

L'enquête nationale sur la nutrition de 1996/1997 faite en Tunisie a révélé des prévalences de 22 % chez les enfants d'âge préscolaire, 26 % chez les femmes âgées de 15 à 49 ans, 30 % chez les femmes enceintes et 32 % chez les femmes allaitantes. Ces résultats sont confirmés par une enquête typologique sur les anémies en Tunisie menée par l'Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire en 2002, qui a montré que dans la région du sud-ouest, 78,3 % et 63,7 % des anémies respectivement chez les femmes en âge de procréer et les enfants d'âge préscolaire, sont dues à une carence en fer [4].

En Afrique subsaharienne notamment au Cameroun, l'enquête nationale sur l'anémie en 2000 a montré que 53% des femmes enceintes souffrent d'anémie par carence en fer. Les résultats de l'EDS 2004 (Enquête Démographique et de Santé) au sein de la population camerounaise montrent que 45% de femmes âgées de 15 à 49 ans sont anémiées, dont 33% sous la forme légère et 12% d'anémie modérée. Cette même enquête révèle que la carence en fer affecte 68% d'enfants de moins de 5 ans, dont 23% sous la forme d'anémie légère et 40% d'anémie modérée [5].

Au Mali 43% de la population souffrent de cette carence selon les dernières estimations et au Sénégal une étude opérationnelle menée en 1999 dans le cadre du Projet de Nutrition Communautaire (PNC) par l'Institut de Pédiatrie Sociale a permis d'établir le diagnostic situationnel de l'anémie avec une prévalence de 65 % chez les enfants. Par ailleurs une enquête MICAH (Micronutrient and Health) réalisée en 1997 dans quatre districts a également montré un taux d'anémie de 48,63% chez les femmes enceintes [6].

Lors de l'étude en Côte d'Ivoire, la proportion de personnes anémiques avec carence en fer variait en fonction de l'âge et du sexe. Environ 80% des enfants anémiques, d'âge préscolaire, souffraient d'anémie ferriprive alors que cette proportion s'élevait à 50% chez les enfants en âge de fréquenter l'école et chez les femmes et à 20% des hommes [7]. Il faut noter que dans ces pays, on se base le plus souvent sur l'hémoglobine et l'hématocrite pour dépister la carence dans les enquêtes épidémiologiques.

Dans d'autres pays en voie de développement notamment en Asie du sud -est, les chiffres sont tout aussi alarmants puisque plus de la moitié de la population est touchée par la carence en fer.

En Inde par exemple 51% des femmes en âge de procréer et 75% des enfants indiens ont une anémie ferriprive, on estime même que 22.000 personnes meurent chaque année d'anémie sévère surtout les femmes enceintes [8].

Dans les pays développés, la prévalence varie selon l'examen ou les examens de dépistage utilisés ; en effet étant donné que la ferritinémie varie avec certains paramètres (sexe, inflammation, âge) des critères plus stricts peuvent être ajoutés. Ainsi, en utilisant la ferritinémie comme marqueur de carence, la prévalence de la carence

martiale serait 30% chez les femmes américaines et 33% chez les suédoises selon l'étude NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). En utilisant des critères plus stricts, l'incidence ne serait que de 10% chez les jeunes femmes suédoises, 4 à 8% chez les américaines en âge de procréer ; les chiffres sont difficiles à établir au sein de la population masculine car la carence est presque toujours révélatrice d'une pathologie sous jacente [9].

Etant donné que la prévalence de la carence dans la plupart des pays est plus élevée chez les enfants, l'AAP (American Academy of Pediatrics) a recommandé un dépistage systématique au sein de la population récemment immigrée et un

dépistage sélectif pour les populations à haut risque (femmes enceintes, femmes en activité génitale, enfants en période de croissance) en se basant sur le taux d'hémoglobine ou d'hématocrite ; selon Korone et al. 2,5% de la population ainsi dépistée aurait une carence martiale [10]. Aux Etats Unis, la carence martiale ne représente que 3% des étiologies des anémies chez les nourrissons de moins de 2 ans [11]. Dans cette série, nous rapportons une prévalence de 5 % sur la période allant du 1^{er} janvier 2003 au 31 décembre 2008. L'anémie par carence en fer représente 7 % en moyenne de la pathologie hématologique dans le service d'hématologie et 63 % des anémies nutritionnelles, c'est donc la plus fréquente des anémies ce qui s'accorde aux dires de plusieurs auteurs [1, 3,4]

La carence martiale est plus fréquente chez la femme que chez l'homme surtout chez la femme enceinte particulièrement dans les pays en voie de développement. Chez les enfants les deux sexes sont touchés de façon égale. La forte prévalence dans cette tranche d'âge peut s'expliquer par la fréquence des carences nutritionnelles, des infections et des maladies diarrhéiques à cette période de la vie [12].

Dans cette série, les femmes en période d'activité et les femmes enceintes représentent la catégorie de population la plus touchée avec 57.5% de la population ; suivent les enfants de 0-4 ans avec 17,5 % des cas, les hommes avec 15,5 %, les enfants de 5-14 ans avec 6 % et les femmes ménopausées avec 3,5 % de l'échantillon. Ces résultats se rapprochent de ceux constatés à l'échelle national et dans les pays en voie de développement ; cependant ils sont supérieurs à ceux de l'étude tunisienne de Karoui et al [3] et ceci peut être expliqué par le fait que cette étude est hospitalière et ne concerne pas intégralement la population générale.

Nos chiffres sont également supérieurs à ceux observés dans les pays développés dans la plupart des publications[1-3] (tableau VIII); cette différence peut s'expliquer d'une part par les examens biologiques de dépistage qui sont plus poussés (saturation transferrine, protoporphyrine érythrocytaire) et d'autre part par la mise en place de stratégies de prévention efficaces qui ont fait leurs preuves en diminuant considérablement la fréquence et la prévalence des anémies ferriprives dans ces pays.

Tableau VIII : Fréquences des anémies ferriprives dans différents pays et dans notre série.

	Femmes en activité génitale	Enfants
Maroc [2]	31%	35%
Tunisie [3]	29.3%	22%
Cameroun [5]	45%	68%
Cote d'Ivoire [7]	50%	80%
Etats Unis [9]	8%	7.8%
Inde [8]	51%	75%
Notre série	57,5%	23.5%

2. Aspects socio-économiques :

La carence en fer est un véritable problème de santé publique de part les chiffres et les conséquences engendrées par cet état que se soit sur le plan social, intellectuel et économique.

Chez les nourrissons et les enfants d'âge pré-scolaire, il est bien démontré que les carences sévères entraînent des retards de développement intellectuel et des anomalies de comportement (diminution de l'activité physique, de l'interaction sociale et de l'attention). Si cette carence n'est pas corrigée, elle peut entraîner des conséquences néfastes sur l'apprentissage scolaire, la réversibilité du phénomène après supplémentation par le fer a été mise en évidence par Pollitt et Coll. [13]. Malheureusement, une anémie par carence en fer précoce, affectant les fonctions cognitives, pouvait agir d'une façon irréversible sur celles-ci, et la supplémentation en

fer est insuffisante pour abolir les désavantages cognitifs, bien que les mesures hématologiques soient redevenues normales [14].

Chez l'adulte, l'anémie par carence en fer chez des travailleurs manuels dans les pays en voie de développement diminue les capacités physiques au travail. Plus l'anémie est sévère, plus la diminution de la capacité de travail est importante. Quand aux femmes enceintes, l'anémie carencielle aux deux premiers trimestres de la grossesse multiplie par deux le risque d'accouchement prématuré et par trois le risque d'hypotrophie [1].

A tout âge mais surtout chez l'enfant, la carence en fer diminue la résistance aux infections tant par la diminution du nombre de lymphocytes T que par la réduction de leur capacité à sécréter les lymphokines et la diminution de la phagocytose car le fer est un cofacteur de certaines enzymes intervenant dans la bactéricide intracellulaire [15].

Toutes les perturbations liées à la carence en fer conduisent à un manque de productivité dont le retentissement sur le développement socio-économique est des plus défavorables particulièrement dans les pays en voie de développement [1,2].

La répartition géographique des patients dans cette série révèle que 96 patients sont d'origine rurale soit 40.4 % de l'échantillon, 94 patients du milieu urbain soit 39.5% et dans 48 cas l'origine n'était pas précisée soit 20.1 % de l'échantillon. Nous n'avons pas pu comparer nos résultats à ceux de la littérature vu l'absence de données à ce sujet dans les publications à la limite de notre recherche.

Plusieurs auteurs notamment J.C Dillon [1] s'accordent sur le fait que l'anémie ferriprive est souvent liée à un niveau de vie défavorable qui ne permet pas une alimentation équilibrée. Cependant le déficit en fer est fréquent en dépit d'un bon nutritionnel selon l'étude de M. Marco et al qui estime que 20% des américaines ont une faible réserve en fer et la moitié d'entre elles une anémie hypochrome hyposidérémique [16].

Seuls 13 patients dans notre étude ont une couverture médicale soit 6.2% des cas.

Sur le plan financier, la carence en fer est responsable d'un manque à gagner important ; au Maroc par exemple elle engendre une perte constatée sur un bénéfice envisageable d'environ 2 milliards de dirhams [17].

II- RAPPEL DU METABOLISME DU FER :

1. Répartition du fer dans l'organisme:(Tableau IX)

Le fer est le principal constituant de l'hémoglobine 100g d'hb contient 33% de fer, soit 340mg. Il est requis pour le transport de l'oxygène et la catalyse de réactions enzymatiques impliquées dans le transfert d'électrons et la synthèse d'ADN. Son métabolisme se fait en vase clos, c'est à dire que les pertes physiologiques quotidiennes, qui sont faibles, sont largement compensées chez le sujet normal. Sa répartition se fait dans 2 compartiments: Le fer héminique retrouvé dans l'hémoglobine qui forme 75% du fer total et le fer non-héminique représente le fer de réserve qui forme 25% du fer total et qui est retrouvé dans la moelle osseuse, le foie et la rate ainsi que le fer de transport retrouvé dans le plasma et qui représente 1% du fer total[18,19]. Le maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme est important et régit par plusieurs protéines dont les majeures sont la protéine HFE et l'hepcidine.

Tableau I : Répartition du fer dans l'organisme [18]

	Homme adulte (70Kg)	Femme adulte (60 Kg)
Fer actif		
-hémoglobine (= 70% du fer)	3 g	2.5 g
-myoglobine (= 6% du fer)	0.3 g	0.2 g
-enzymes (peroxydases, catalases), cytochromes	0.3 g	0.3 g
Transport plasmatique : transferrine	4 mg	4 mg
Stockage		
- ferritine + hémosidérine	0.8 - 1g	0.4 - 0.5 g
Total du fer	50-60 mg/Kg	40-50 mg/Kg

2) Cycle du fer :

2.1) Apports :

Les apports en fer d'origine alimentaire proviennent de plusieurs aliments notamment les légumes secs (pois, lentilles, haricots), les épinards et les choux, la viande rouge, le veau, le rein, le foie, le jaune d'œuf et les dattes .Un régime équilibré peut apporter jusqu'à 10 mg de fer/jour mais la teneur reste très variable selon les

aliments. Chez le nouveau-né, il y a peu de fer dans l'alimentation, et de plus le lait de vache, plus riche en calcium, diminue l'absorption digestive du fer. Néanmoins seul 1 à 2g (soit 5%) sera absorbé, l'essentiel du fer contenu dans l'organisme provenant du recyclage fait à partir de la lyse des globules rouges sénescents [20].

2.2) Absorption intestinale du fer

Elle s'effectue au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, par les entérocytes matures des villosités duodénales et jéjunales proximales. Pour passer de la lumière intestinale au plasma, le fer doit traverser la membrane apicale, l'entérocyte lui-même puis la membrane basolatérale (voir figure 9).

2.2.1 Captation du fer de l'intestin par le pôle entérocytaire :

Au niveau de l'estomac, l'acidité gastrique dissocie le fer végétal de ses complexes alimentaires. Le fer héminique qui est dérivé de l'hémoglobine et de la myoglobine de la viande (viande, poisson, volaille) est endocyté avec la molécule d'hème après liaison avec un récepteur potentiel et est ensuite libéré dans l'entérocyte après clivage de la molécule d'hème par un hème oxygénase. Cette absorption s'effectue vraisemblablement par le transporteur apical spécifique HCP1 [19].

Le fer non héminique quant à lui correspond au fer minéral provenant des végétaux (céréales, légumineuses, légumes verts,...), au fer de contamination des aliments (provenant des ustensiles...) et au fer ajouté aux aliments pour les enrichir. Il nécessite pour son absorption la transformation préalable des atomes de fer ferrique en fer ferreux par une ferriréductase nommée Cybrd1 et l'intervention d'un cation divalent DMT1 (Divalent Metal Transporter) [19].

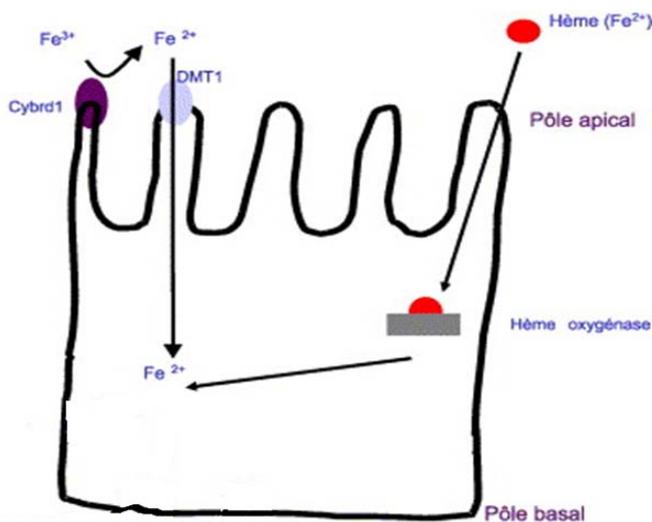


Figure 9 : Captation de fer hémérique et non hémérique au pôle apical [19]

Au final la quantité de fer disponible au terme de la digestion est de 4 à 6mg mais cette quantité peut être influencée par plusieurs facteurs :

❖ Les activateurs de l'absorption du fer [20] :

L'acide ascorbique est le facteur le plus actif pour l'absorption du fer. Cette absorption peut être multipliée par trois si le repas est accompagné de 100 ml de jus d'orange frais.

Les acides citriques, maliques et tartriques présents dans les fruits, et essentiellement dans les agrumes, ont également un effet catalyseur.

Par ailleurs, l'absorption intestinale du fer non-hémérique contenu dans les végétaux peut être activée par une supplémentation, au cours du repas, de protéines d'origine animale (viandes et poissons exclusivement).

❖ Les inhibiteurs de l'absorption du fer [20] :

Les principaux inhibiteurs de l'absorption intestinale du fer sont :

* Les polyphénols : le composé formé entre le fer et les polyphénols (tanin), contenu dans le thé et, dans une moindre mesure, dans le café, est un puissant inhibiteur de

l'absorption du fer. Ainsi par exemple, une tasse de thé au cours du repas peut réduire de 4 fois l'absorption intestinale du fer.

* Le vitellin : principal complexe phosphoprotéique du jaune d'œuf, inhibe l'absorption du fer non-héminique. De même que les composés phosphatés contenus dans un repas inhiberaient l'absorption du fer par la formation de phosphate ferrique insoluble. Cet effet inhibiteur peut être majoré par la présence simultanée de calcium, contenu dans le lait et les produits laitiers non fermentés, par la formation du complexe Ca^{++} du lait-Phosphore du jaune d'œuf.

* Les phytates et les fibres contenus dans les végétaux (légumes, céréales, noisettes...) inhibent l'absorption du fer non-héminique.

Enfin d'autres facteurs peuvent modifier l'absorption intestinale du fer tels que le mode de cuisson (notamment par destruction de l'acide ascorbique), la nature des récipients utilisés (l'aluminium le plus souvent), certaines habitudes alimentaires néfastes pratiquées en Turquie, au Maghreb, en Iran, et dans les ethnies noires (Pica, géophagie), les transformations subies dans le tube digestif, comme la gastrectomie, qui diminuent nettement l'absorption du fer non-héminique et influent peu sur l'absorption du fer héminique. De même que l'acide chlorhydrique de l'estomac agit sur l'absorption en dissolvant les complexes alimentaires et en favorisant la formation de chélates.

Les diarrhées sévères chroniques, du seul fait qu'elles réduisent le temps de contact entre la muqueuse duodénale et le bol alimentaire, sont causes de carences d'absorption. Enfin, les médicaments qui neutralisent l'acidité gastrique diminuent l'absorption intestinale du fer.

2.2.2) Transport endocytaire :

Le transport du fer une fois à l'intérieur de l'entérocyte reste mal connu toujours est il qu'une fois dans l'entérocyte le fer après capture est dirigé soit vers la ferritine ou les protéines de l'entérocyte qui l'utilisent comme cofacteur inorganique, soit vers le pôle basal de ce dernier ou il sera disponible pour être transféré dans la circulation générale.

2.2.3) Transport vers la circulation sanguine au niveau du pôle basal (figure 10):

La sortie du fer des entérocytes se ferait grâce à deux protéines récemment identifiées : la ferroportine responsable du fer ferreux et, une ferroxidase, représentée par l'héphaestine. Le rôle de la ferroportine dans le transport du fer a été prouvé in vivo avec la description récente, chez l'homme, de surcharges en fer résultant d'une mutation dans le gène SLC40A1 codant cette protéine. Le rôle de la protéine héphaestine a été clairement mis en évidence chez la souris Sla (Sex-linked anaemia) présentant un phénotype d'anémie microcytaire secondaire à un défaut d'export du fer de l'entérocyte vers le plasma. Ce défaut est la conséquence d'une délétion dans le gène codant l'héphaestine. Cette anémie pouvait être corrigée par l'administration parentérale de fer mais était, au contraire, réfractaire à une administration orale suggérant ainsi une anomalie au niveau de l'absorption intestinale [19].

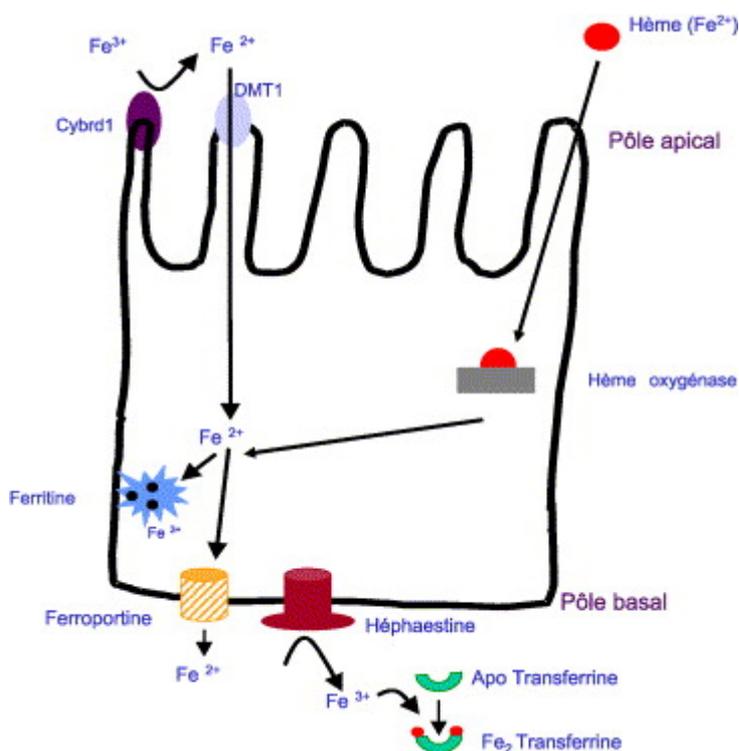


Figure 10 : Mécanismes d'absorption du fer par les entérocytes duodénaux [20]

2.3) Transport plasmatique du fer et transferrine :

Une fois dans la circulation générale, le fer est pris en charge par une molécule nommée transferrine ou sidérophiline à laquelle il est lié et dont la concentration plasmatique est stable (2 à 3 g/ml) et le coefficient de saturation de l'ordre de 20 à 40 % à l'état physiologique.

Le complexe fer-transferrine est ensuite capté par le récepteur 1 de la transferrine (RTf1) présent au niveau de différents organes, en particulier le foie et les cellules érythropoïétiques. Lorsque la capacité de fixation de la Tf est dépassée, du fer en excès non lié à la Tf (NTBI, non Tf bound iron) peut apparaître dans le plasma. Il pénètre facilement dans les cellules (en particulier dans le foie et le cœur), contribuant ainsi à l'altération tissulaire caractéristique des situations de surcharge en fer.

2.4. Absorption cellulaire du fer et devenir du fer cellulaire

2.4.1. Absorption cellulaire du fer :

Le fer provenant des entérocytes (5 %) et fer recyclage des érythrocytes sénescents du système des macrophages mononuclés (95 %) est, en condition normale, majoritairement transféré vers le compartiment médullaire où il est nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine. La fraction de fer non orientée vers ce compartiment est partagée entre les divers autres sites d'utilisation et les sites de stockage représentés par les macrophages, mais surtout par les hépatocytes particulièrement sensibles aux surcharges en fer.

Les érythrocytes sénescents sont l'objet d'un phénomène d'érythrophagocytose réalisé par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et dans une moindre mesure, par les cellules de Kupffer. La lignée érythroïde a un besoin journalier en fer d'environ 20 mg alors que seul(s) 1 à 2 mg de fer est (sont) normalement absorbé(s) chaque jour. Le fer est donc constamment recyclé via la dégradation des globules rouges dans les macrophages. Le fer libéré par le catabolisme de l'hème assuré par l'hème oxygénase peut être stocké dans les molécules de ferritine ou recyclé vers le plasma. Les mécanismes de recyclage ne sont pas encore clairement établis mais un système d'exportation représenté par la ferroportine liée à une ferroxydase nommée céruloplasmine, semble jouer un rôle important dans ce processus. Comme les

macrophages, les hépatocytes possèdent un mécanisme permettant la libération du fer intracellulaire via le système ferroportine-céruleplasmine.

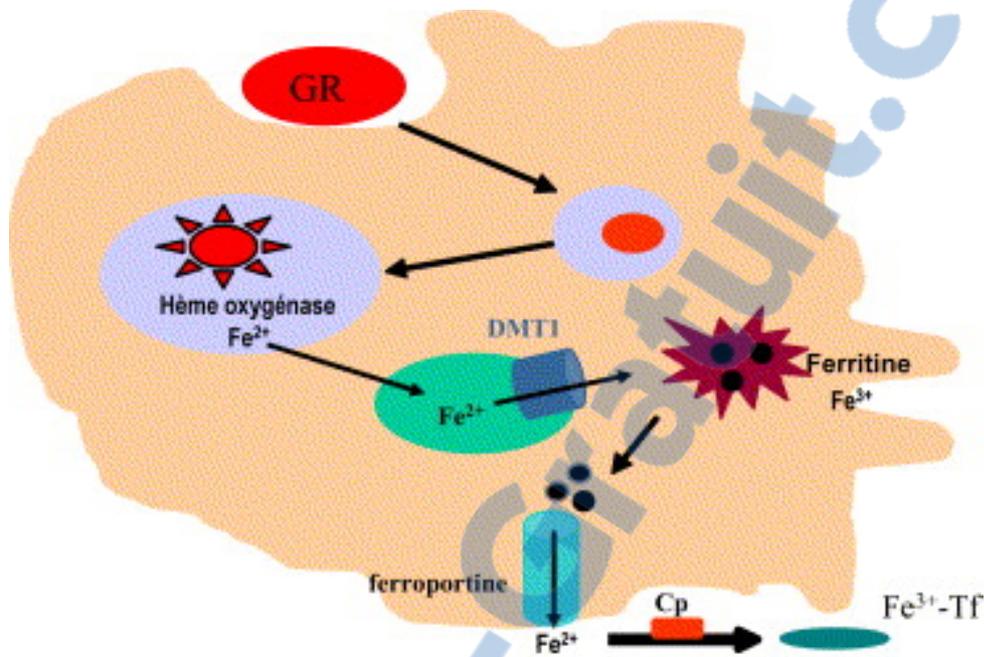


Figure 11 : Transport cellulaire du fer au niveau des macrophages [20]

2.4.2) Devenir du fer cellulaire :

Après avoir pénétré dans la cellule, le fer doit être correctement réparti entre trois pools différents représentés par le pool de transit, le pool fonctionnel et le pool de stockage.

❖ Le pool de transit :

Encore appelé pool de fer de « bas poids moléculaire » ou pool de fer labile, ce dernier constitue une plaque tournante à partir de laquelle le fer est adressé soit vers le pool fonctionnel, soit vers le pool de stockage. Il s'agit plus précisément du fer présent dans le cytosol sous forme ferrique et/ou ferreux lié à des espèces chimiques, probablement de bas poids moléculaire, dont la caractérisation reste à effectuer.

❖ Le pool fonctionnel :

Ce pool correspond à la quantité de fer nécessaire et suffisante pour assurer les différentes voies métaboliques indispensables à la survie propre des cellules. Ce pool concerne également les communications intercellulaires. Il s'agit, plus particulièrement, du fer incorporé dans les protéines héminiques dont l'hémoglobine et les cytochromes mais aussi du fer cofacteur de multiples réactions enzymatiques comme, par exemple, la ribonucléotide réductase.

❖ Le pool de stockage :

Il est représenté principalement par le fer incorporé au sein de la ferritine (forme de fer facilement mobilisable) et, pour une moindre partie, par le fer incorporé à l'hémosidérine. Elles représentent 25% du fer total, soit 1 à 1.5g. Les réserves se font principalement au niveau du foie et de la rate ; le fer provenant de l'absorption duodénale et véhiculé par la transferrine est stocké au niveau de foie tandis que le fer héminique contribue à la constitution des réserves en fer dans les macrophages de la rate du foie et de la moelle osseuse. L'hémosidérine provient généralement de la dégradation partielle de la ferritine dans les tissus en surcharge de fer, elle reste difficilement mobilisable et persiste dans le tissu malgré les traitements déplétifs de type itérative ou chélation.

2.5) Les pertes en fer

Elles sont minimales, estimées à 1 mg/jr sont. Elles sont essentiellement digestives : desquamation des cellules épithéliales intestinales, micro saignements et pertes biliaires. Du fer est également perdu lors de la desquamation cutanée à un moindre niveau dans les urines, l'élimination sudorale étant négligeable. Chez l'homme elles sont minimales estimées à 1mg/jour tandis qu'elles sont plus importantes chez la femme du fait des hémorragies menstruelles ; chez 50% des femmes la perte est de 1,5mg/jour, chez 10% supérieure à 2 mg/jour [20].

De nombreux facteurs tels que le poids, la taille et la parité ont une influence sur le volume des règles. Mais un facteur majeur est actuellement constitué par l'utilisation de certains modes de contraception. Ainsi, les contraceptifs oraux peuvent diminuer de 50% le volume des menstruations alors qu'une augmentation de plus de 100% peut être observée chez les femmes utilisatrices d'un dispositif intra-utérin [21,22]. Compte tenu

des pertes physiologiques en fer dues aux menstruations, les femmes, de la puberté à la ménopause, ont un risque supplémentaire de carence en fer.

A côté de ces pertes physiologiques «normales», des pertes anormales peuvent s'ajouter en cas de saignements d'origine génitale, d'hémorragies (cancers digestifs, hémorroïdes, prise de certains médicaments...), et de parasitoses.

2.6) Fer et Erythropoïèse :

Environ 200 milliards de globules rouges matures doivent être produits chaque jour par la moelle osseuse pour compenser la destruction des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires [23]. Cette production est contrôlée principalement par le taux d'érythropoïétine et par la disponibilité du fer dans le plasma. La régulation de la quantité de fer dans le plasma dépend, d'une part, de la quantité de fer recyclée par les macrophages après la phagocytose des globules rouges sénescents et, d'autre part, de la quantité de fer absorbée au niveau de l'intestin.

Les besoins en fer sont très importants au cours de l'érythropoïèse, principalement pour assurer la synthèse d'hème et la formation de l'hémoglobine. Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse, qui ne peuvent acquérir leur fer que sous forme de complexes fer-transferrine, expriment un très grand nombre de récepteurs à la transferrine (RTf1) à leur surface. La fixation du complexe Fe²⁺-transferrine sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. L'acidification progressive de l'endosome sous l'action d'une H⁺-ATPase et la réduction du fer entraînent la dissociation du fer de sa liaison à la transferrine. Une ferriréductase endosomale de la famille Steap réduit le Fe(III) en Fe(II), permettant ensuite le transport de l'ion Fe(II) ainsi libéré vers le cytoplasme par Nramp2/DMT1, un co-transporteur des ions H⁺ et du Fe(II) appartenant à la famille Nramp (natural resistance associated macrophage protein). A pH acide, la transferrine reste fixée sur son récepteur et se trouve recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique. Des mutations de Nramp2/DMT1 ont été trouvées chez quelques enfants présentant une anémie microcytaire néonatale sévère [24].

Après son export dans le cytosol, la majorité du fer de l'érythroblaste est adressée à la mitochondrie par un mécanisme encore mal élucidé et incorporé dans la protoporphyrine IX, elle-même issue du porphobilinogène, de l'uroporphyrinogène, du coproporphyrinogène synthétisés dans le cytosol ; l'atome de fer s'accroche à la protoporphyrine IX et le tout forme la molécule d'hème. Cette réaction est catalysée par

la ferrochélatase, la dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème. Dans les conditions de carence en fer, il y a accumulation de Zn-PPIX dans les érythrocytes alors que le déficit en ferrochélatase induit une accumulation de PPIX libre. Après sa synthèse, l'hème est exporté vers le cytosol pour être associée aux chaînes de globine ou aux apocytochromes. L'export de l'hème de la mitochondrie pourrait être assuré par des protéines de type ABC-transporteur.

Les déficits enzymatiques de cette voie métabolique conduisent à des porphyries dont certaines peuvent avoir des traductions hématologiques [20].

3. Régulation du métabolisme du fer :

L'organisme humain ne possédant pas de moyens de contrôler l'excrétion du fer, la régulation de l'absorption et du métabolisme .Pour assurer l'homéostasie du fer dans l'organisme 3 principaux mécanismes semblent importants :

- L'absorption du fer
- Le système IRE/IRP
- L'érythrophagocytose

3.1) Absorption du fer :

Trois éléments interviennent dans cette régulation : l'hepcidine à qui on s'intéressera particulièrement, la protéine HFE, le récepteur 2 de la transferrine.

3.1.1)Hepcidine et absorption du fer :

❖ Découverte de l'hepcidine :

L'hepcidine est au fer ce que l'insuline est au sucre. C'est une hormone synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur de 84 acides aminés est excrété dans la circulation sous la forme d'un peptide mature de 25 acides aminés très structuré par la présence de huit cystéines formant quatre ponts disulfure [25] . Elle est sécrétée dans le plasma et éliminée dans les urines. La relation entre absorption et hepcidine a été faite par Pigeon et al [26].

Découverte en 2001 pour la première fois [26], l'implication de l'hepcidine dans le métabolisme du fer a été révélée par les résultats de travaux de deux équipes différentes qui ont utilisé une approche commune de banques soustractives entre ARNm

de souris surchargées et de souris témoins [28,29]. L'importance du rôle de l'hepcidine a pu être affirmée par :

- la description chez des animaux transgéniques qui surexpriment l'hepcidine d'une carence en fer profonde responsable d'une anémie hypochrome microcytaire sévère et le plus souvent létale dans la période périnatale. Cette observation suggère un rôle pour l'hepcidine dans la capture transplacentaire du fer [30] ;
- la description de la régression d'une anémie chronique réfractaire au décours du traitement chirurgical d'un adénome hépatique exprimant l'hepcidine de façon excessive [31].
- la description récente de l'association entre des mutations du gène codant l'hepcidine et l'existence d'un tableau phénotypique d'hémochromatose juvénile sévère, démontrant ainsi, chez l'homme, l'implication majeure de l'hepcidine dans le métabolisme du fer [32,33].

❖ Rôle de l'hepcidine :

L'hepcidine joue donc un rôle de régulateur et agit, en inhibant l'export du fer des entérocytes site de l'absorption intestinale du fer alimentaire et le recyclage du fer héminique des macrophages (figure 2). Pour cela l'hepcidine se lie à l'exportateur du fer présent à la membrane de ces cellules la ferroportine en induisant son internalisation et sa dégradation. De plus, les données déjà obtenues conduisent à rechercher une interaction de cette hormone potentielle avec d'autres protéines impliquées dans le métabolisme du fer et exprimées sur la membrane des cellules clés dans le contrôle du métabolisme du fer [34]. À cet égard, la molécule HFE et les protéines qui lui sont associées, récepteur de la transferrine et bêta-2 microglobuline, pourraient représenter des cibles de choix .

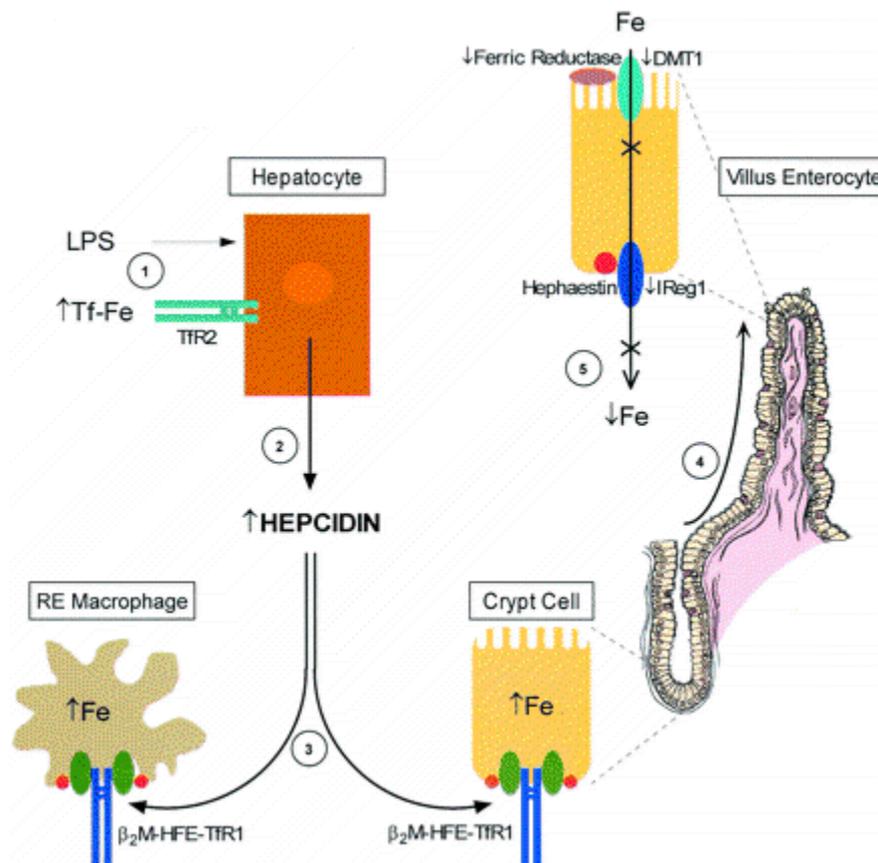


Figure 12 : Rôle de l'hepcidine [35]

❖ Régulation et implication en pathologie :

La régulation de l'expression du gène hepcidine est complexe et fait appel à de nombreux mécanismes, encore partiellement élucidés [35]. L'expression de l'hepcidine dans le foie est dépendante d'une protéine appelée hémojuvéline (HJV) qui appartient à la famille des repulsive guidance molecules. L'HJV est un co-récepteur des bone morphogenic proteins (BMP) et elle active la transcription du gène hepcidine par une voie Smad4 dépendante. HJV existe sous deux formes moléculaires distinctes, une forme insérée dans la membrane par une ancre GPI et qui stimule la signalisation induite par BMP, et une forme circulante soluble qui agit comme un antagoniste de la signalisation BMP [36].

Si *in vitro*, plusieurs BMP semblent capables d'activer l'expression de l'hepcidine, seul BMP6 semble nécessaire *in vivo* [37] [38]. La forme soluble serait produite par un clivage réalisé par la furine dans le réticulum endoplasmique et sa production pourrait être sous la dépendance de la saturation de la transferrine, par un mécanisme encore inexpliqué. HJV est indispensable à l'expression basale de l'hepcidine puisque des mutations HJV chez l'homme sont responsables de formes juvéniles sévères d'hémochromatose par déficit de production d'hepcidine [39].

La production d'hepcidine est augmentée par un régime riche en fer et par l'inflammation (chronique ou aiguë) et l'infection. De nombreux travaux montrent que l'IL-6 est la cytokine principalement responsable de cette activation observée au cours des états inflammatoires, par une voie de transduction stat3-dépendante. Par exemple, il a été montré que l'injection d'IL-6 chez le volontaire sain est capable d'induire une augmentation précoce (dès la troisième heure) de l'excrétion urinaire d'hepcidine et une baisse parallèle du fer sérique. L'étude des différentes formes d'hémochromatose génétique a mis en évidence le rôle de la protéine HFE et de TfR2 (une deuxième forme de récepteur à la transferrine exprimée dans le foie) dans la régulation de l'hepcidine par le fer. Les formes d'hémochromatose adulte sont dues à des mutations du gène HFE pour la forme la plus fréquente, ou TfR2 pour des formes plus rares, et se caractérisent par un défaut d'activation de l'hepcidine en réponse à la surcharge en fer [23].

Au contraire, la production est réprimée par l'hypoxie, la carence en fer et l'anémie. Les voies de signalisation mises en jeu ne sont pas encore bien connues, mais cette signalisation émanant d'une stimulation de l'érythropoïèse ou d'une érythropoïèse inefficace domine sur celle issue de la surcharge en fer. Ainsi des patients atteints de thalassémie intermédiaire ont une synthèse d'hepcidine effondrée et développent une surcharge en fer hépatocytaire, même en l'absence de transfusions [40]. De façon générale, la répression de l'hepcidine dans les dysérythropoïèses est à l'origine d'une augmentation de l'absorption intestinale et du développement d'une surcharge en fer. Ce mécanisme a permis d'expliquer un phénomène connu depuis longtemps sous le nom d'iron loading anemia [41]

Produite en excès, l'hepcidine entraîne une diminution de l'absorption du fer et sa rétention dans le système macrophagique, à l'inverse une diminution du taux d'hepcidine entraîne une augmentation de l'absorption du fer et une diminution de sa rétention dans le système macrophagique.

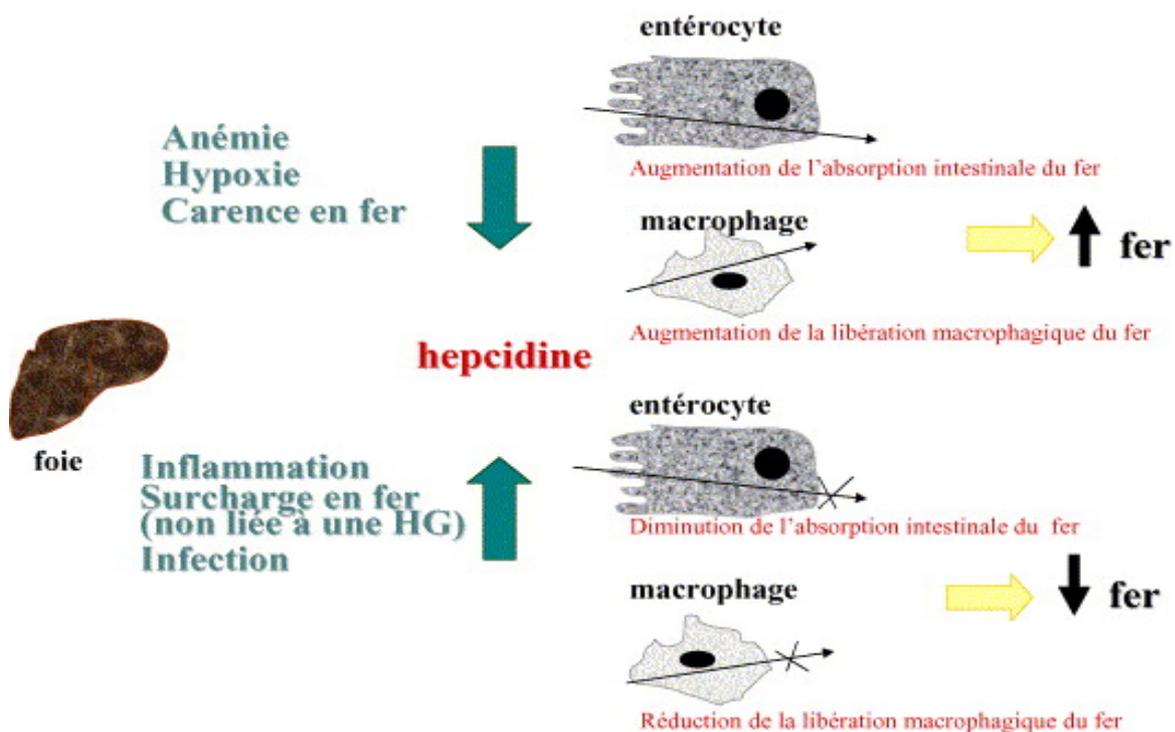


Figure 13 : Relation entre concentration plasmatique en hepcidine et disponibilité en fer selon [42]

3.1.2. Protéine HFE :

Cette protéine de 343 acides aminés, codée par le gène HFE appartient à la famille des protéines du Complexe Majeur d'Histocompatibilité de classe I liée à la beta 2 microglobuline avec laquelle elle forme un hétérodimère. Bien que les mécanismes précis, permettant à la protéine HFE d'exercer une fonction au niveau des cellules cryptiques intestinales, ne soient pas encore élucidés, il existe un consensus sur le fait que cette protéine agit, à ce niveau, comme « informateur » des besoins de l'organisme en fer. En cas de perte fonctionnelle de HFE (liée à la présence à l'état homozygote de la mutation C282Y), une situation de carence en fer serait alors perçue par les cellules de la crypte duodénale. Ces dernières stimuleraient en retour l'absorption intestinale de fer alimentaire malgré l'existence d'une surcharge en fer de l'organisme. Par ailleurs, l'étude des différentes formes d'hémochromatose génétique a mis en évidence le rôle de HFE et de TfR2 (une deuxième forme de récepteur à la transferrine exprimée dans le foie qui sera abordée par la suite) dans la régulation de l'hepcidine par le fer.

Des études ont montré que les formes d'hémochromatose adulte sont dues à des mutations du gène HFE pour la forme la plus fréquente, ou RTf2 pour des formes plus rares [23]. Elles caractérisent par un défaut d'activation de l'hepcidine en réponse à la surcharge en fer. Il a été proposé que le pourcentage de saturation de la transferrine dans la circulation puisse être impliqué dans la signalisation entre le niveau des réserves en fer et l'absorption intestinale, en modulant la synthèse d'hepcidine par une voie de signalisation initiée par l'interaction HFE-RTf1-RTf2 [43].

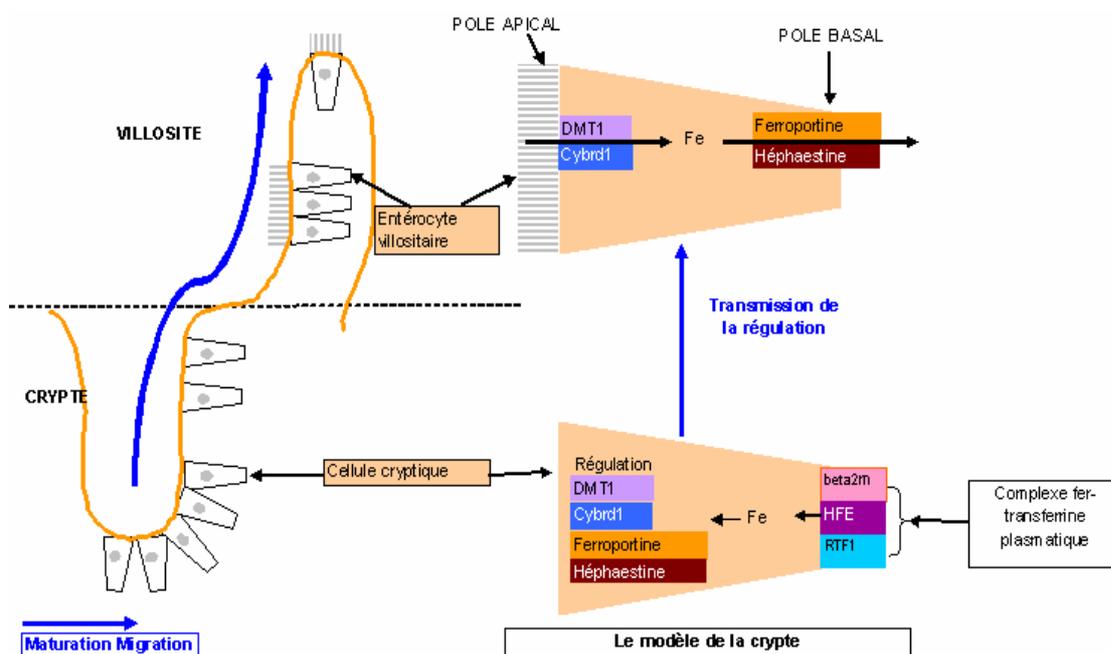


Figure 14: Régulation de l'absorption du fer et complexe HFE- β 2 microglobuline-récepteur de la transferrine [43]

3.1.3. Récepteur 2 de la transferrine :

Ce dernier a été nommé ainsi en raison d'un certain degré d'homologie avec le récepteur 1 de la transferrine (RTf1). Contrairement à RTf1 qui est exprimé de façon ubiquitaire, ce récepteur est exprimé de façon prédominante dans le foie(40). Le tFR2 est capable de lier la transferrine de façon dépendante du pH mais avec une affinité 25 fois plus faible que RTf1 suggérant que la capture du fer n'est pas la principale ou l'unique fonction de ce

récepteur ; il est sans doute impliqué dans la synthèse de l'hepcidine avec la protéine HFE comme suggéré plus haut.

L'expression de tfr2 n'est pas contrôlée par la concentration cellulaire en fer contrairement à tfr1 , son rôle n'est pas clairement établi mais selon des études réalisées par différents auteurs, il serait un précieux informateur pour les hépatocytes. Il renseignerait ces derniers sur les quantités de fer plasmatique en détectant la saturation de la transferrine et influencerait ainsi la production d'hepcidine [44,45].

Selon ce modèle, la perte fonctionnelle de RTf2 aurait pour conséquence une diminution de la capture hépatique de fer entraînant une baisse de production de l'hepcidine qui induirait alors une augmentation de l'absorption intestinale du fer et une diminution de sa capture par les macrophages.

3.2) le système IRE/IRP :

Le système IRE/IRP (iron responsive element/iron regulatory protein) permet à chaque cellule de maîtriser la quantité de fer qui y pénètre et de l'orienter si nécessaire vers la ferritine afin de protéger la cellule d'un effet délétère d'un excès de fer cytosolique. Cette régulation s'exerce principalement dans les cellules non érythrocytaires par un contrôle de la synthèse de la ferritine et du RTf1 . Les ARNm des chaînes L et H de la ferritine, mais aussi de l'acide δ -aminolévulinique synthase érythropoïétique (eALAS), de l'aconitase mitochondriale et de la ferroportine présentent un IRE dans leur région 5' non-traduite (5'UTR) [46] [47]. Les ARNm de DMT1 et de la transferrine possèdent, quant à eux, respectivement une et cinq séquences(s) IRE dans leur région 3' non-traduite (3'UTR) [48]. L'effet de la liaison IRP-IRE est différent selon que la séquence IRE est localisée en 5' ou 3' UTR. En effet, la liaison de l'IRP à l'IRE en région 5'UTR empêche la traduction de l'ARNm considéré, alors que, si l'IRE est situé en 3' UTR, la liaison IRP-IRE empêche la dégradation de cette ARNm et permet, du fait de l'allongement de sa durée de vie, une traduction et donc une production protéique plus importante. Les éléments, appelés IREs, sont des séquences nucléotidiques particulières avec des structures secondaires en épingle à cheveux. Les IRPs sont, d'où leur nom, des protéines cytoplasmiques qui vont lier la séquence IRE si la concentration cellulaire en fer est basse et, au contraire, ne peuvent s'y associer si la concentration cellulaire est élevée [49].

Une augmentation de la concentration cellulaire en fer a pour conséquence d'une part, de diminuer la quantité d'ARNm du récepteur 1 de la transferrine ; ces derniers sont, en effet, rapidement détruits par une ribonucléase (ceci a pour effet de limiter l'entrée du fer dans la cellule) et d'autre part, d'augmenter la traduction des ARNm de la ferritine, permettant ainsi de produire suffisamment de protéine pour stocker les atomes de fer présents en excès et limiter leur toxicité potentielle. À l'inverse, lorsque la cellule est carencée en fer les IRPs présentent alors une forte affinité pour les IREs.

Ceci facilite l'entrée du fer en permettant une expression plus importante du fer récepteur 1 de la transferrine et une diminution de la synthèse de ferritine, rendue inutile puisqu'il n'existe pas d'atome de fer en excès.

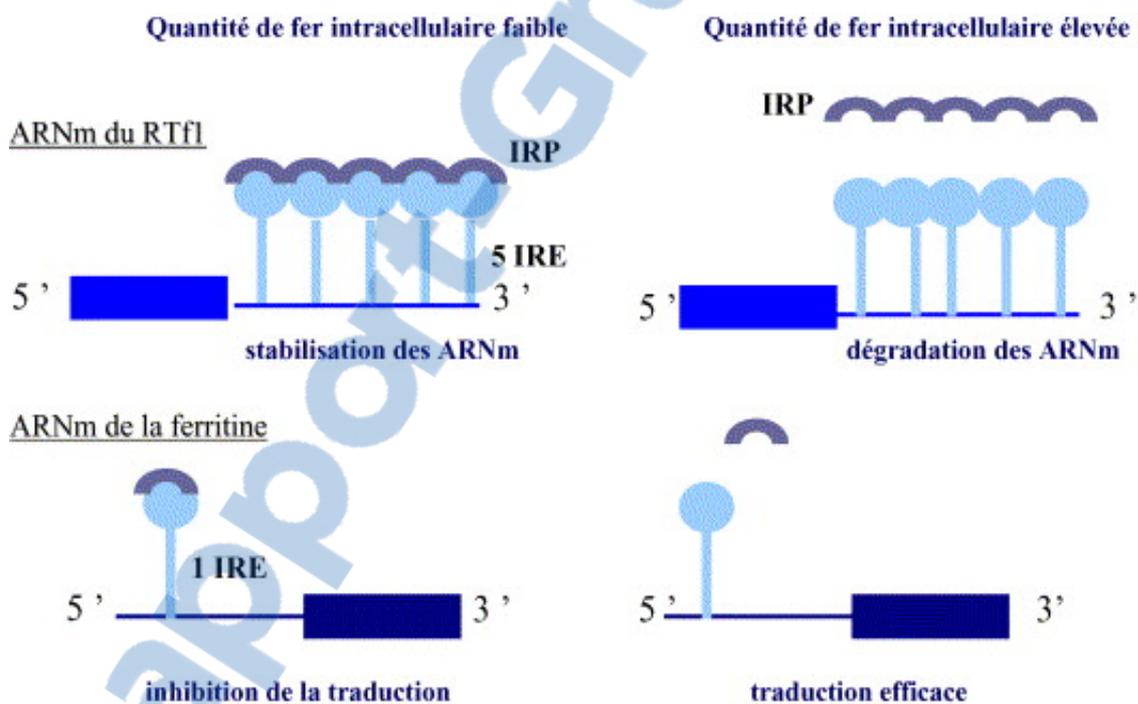


Figure 15: Régulations de la biosynthèse de la ferritine et du RTf1 par les protéines IRPs [40].

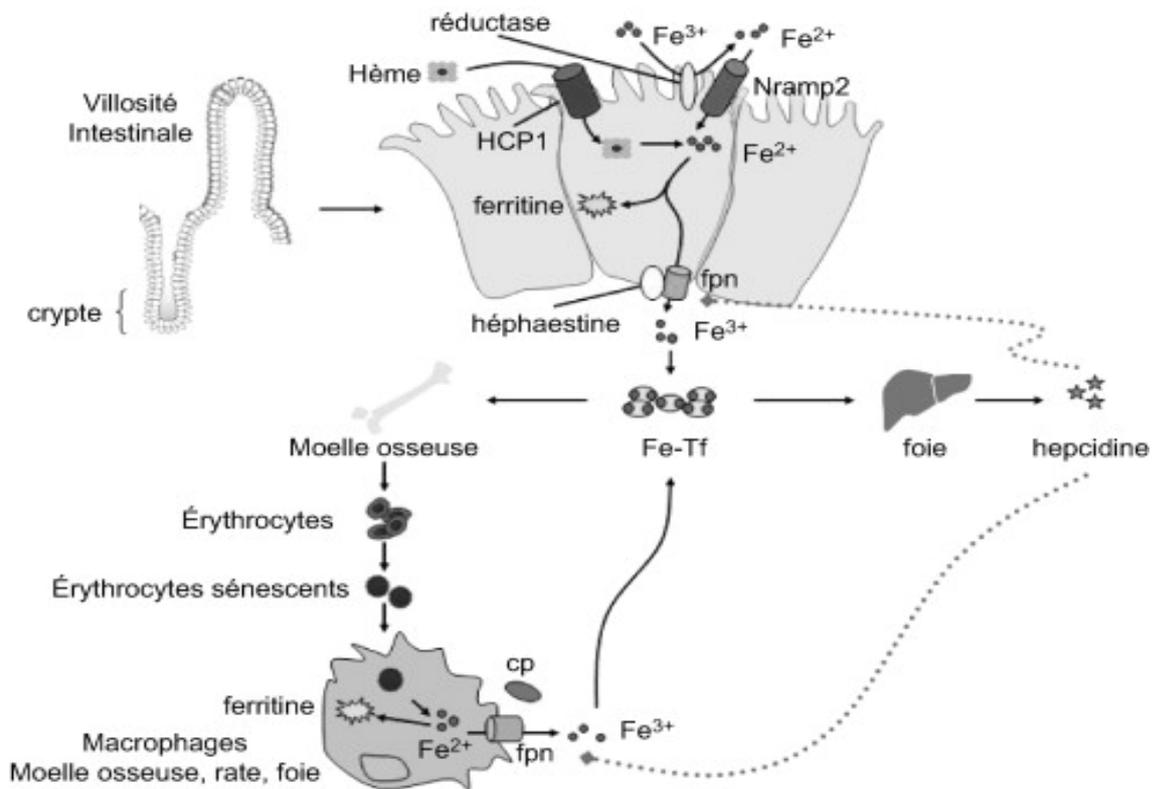


Figure 16 : Maintien de l'homéostasie du fer [50]

3.3) L'érythrophagocytose :

L'érythrophagocytose et le recyclage fer des érythrocytes sénescents permettent la remise à disposition, dans le plasma, fer à l'ensemble des cellules et assurent donc la biodisponibilité fer présent dans l'organisme.

3.3.1) Place de l'érythrophagocytose dans l'homéostasie du fer :

Chez l'homme, la durée de vie des globules rouges est limitée à 120 jours et les érythrocytes sénescents circulants sont phagocytés par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et du foie (cellules de Küpffer). La pulpe rouge de la rate semble être le site le plus actif dans la dégradation des globules rouges. Cependant, après une splénectomie, la demi-vie des globules rouges ne change pas, indiquant que les macrophages du foie et de la moelle osseuse peuvent compenser rapidement la perte

des macrophages spléniques. Lors de ce processus d'érythrophagocytose, le fer libéré par le catabolisme de l'hème est redistribué dans la circulation sanguine pour répondre à la demande de fer des cellules érythrocytaires immatures présentes dans la moelle osseuse. La plupart du fer présent dans l'organisme se trouve donc en « perpétuel » échange entre ces deux types de cellules, les érythrocytes et les macrophages [51].

Il apparaît donc clairement que les perturbations du recyclage du fer héminique peuvent avoir des répercussions importantes et rapides sur la production des globules rouges. Un excès de recyclage du fer héminique contribue à la surcharge en fer des parenchymes dans les hémochromatoses, alors qu'à l'inverse une rétention anormale de fer dans les macrophages est un élément important contribuant aux anémies des états inflammatoires.

Cependant, les mécanismes moléculaires intracellulaires impliqués dans le transport, la distribution et la sécrétion du fer lors du processus d'érythrophagocytose sont encore mal compris.

3.3.2) Erythrophagocytose proprement dit :

Ce phénomène comprend plusieurs étapes :

❖ Reconnaissance du globule rouge sénescé :

De nombreuses modifications interviennent au niveau de la membrane du globule rouge au cours de la sénescence et au moins deux mécanismes semblent coexister pour permettre la reconnaissance et l'internalisation de l'érythrocyte sénescé par le macrophage [51].

Parmi les modifications intervenant au niveau de la membrane des globules rouges au cours de la sénescence, on notera :

- une augmentation de la densité cellulaire, résultant de l'élimination de vésicules avec une perte minimale d'hémoglobine et s'accompagnant d'une diminution du volume corpusculaire moyen et d'anomalies de la forme du globule rouge (discocytose et sphérocytose)
- une perte de l'asymétrie lipidique résultant de l'externalisation massive de phosphatidylsérine dans la couche lipidique externe

- la perte progressive des résidus d'acide sialique
- la formation de néoantigènes associés à la sénescence
- une accumulation de produits de peroxydation lipidique (lipoprotéines modifiées par l'oxydation)

De ces différentes observations, il ressort que l'apparition progressive et l'accumulation des modifications biochimiques à la membrane des globules rouges au cours des 120 jours de circulation dans l'organisme constituent des signaux permettant de mettre en œuvre plusieurs mécanismes de reconnaissance et d'assurer une très grande spécificité dans l'élimination de l'érythrocyte sénescant par les macrophages tissulaires.

L'étape suivante de l'érythrophagocytose consiste en l'internalisation du globule rouge dans un phagosome et dégradation des constituants cellulaires.

❖ Phagocytose et dégradation du globule rouge :

Après cette étape de reconnaissance, le globule rouge est internalisé par phagocytose et la maturation du phagosome va permettre la dégradation des constituants du globule rouge. Le catabolisme intracellulaire de l'hème libère du CO, du fer et de la bilirubine, sous l'action d'un complexe enzymatique ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique et constitué d'une NADPH-cytochrome *c* réductase, de l'hème oxygénase 1 et de la biliverdine réductase.

❖ Recyclage du fer hémique :

Le fer libéré par le catabolisme des globules rouges sénescents va être soit recyclé vers le plasma, soit mis en réserve dans le macrophage associé à la molécule de ferritine. La sortie du fer des macrophages est assurée par la ferroportine, un exporteur membranaire du Fe(II). Cette protéine est exprimée majoritairement dans les macrophages du foie et de la rate, ainsi que dans les entérocytes duodénaux et dans le placenta. L'inactivation conditionnelle de la ferroportine chez la souris au stade adulte entraîne une surcharge en fer des macrophages et des entérocytes duodénaux et montre que la ferroportine est probablement la seule protéine d'export du fer dans ces tissus. Des mutations ferroportine ont été décrites dans des formes autosomales dominantes d'hémochromatose (hémochromatose de type 4 ou maladie de la ferroportine) [52]. Le Fe(II) transporté vers le plasma par la ferroportine est oxydé par la céruloplasmine, une

ferroxydase plasmatique synthétisée par le foie, dont l'activité enzymatique est cuivre-dépendante [23]. Le Fe(III) est ensuite fixé par la transferrine et redistribué dans l'organisme, et en particulier dans la moelle osseuse où il est capté par les érythroblastes.

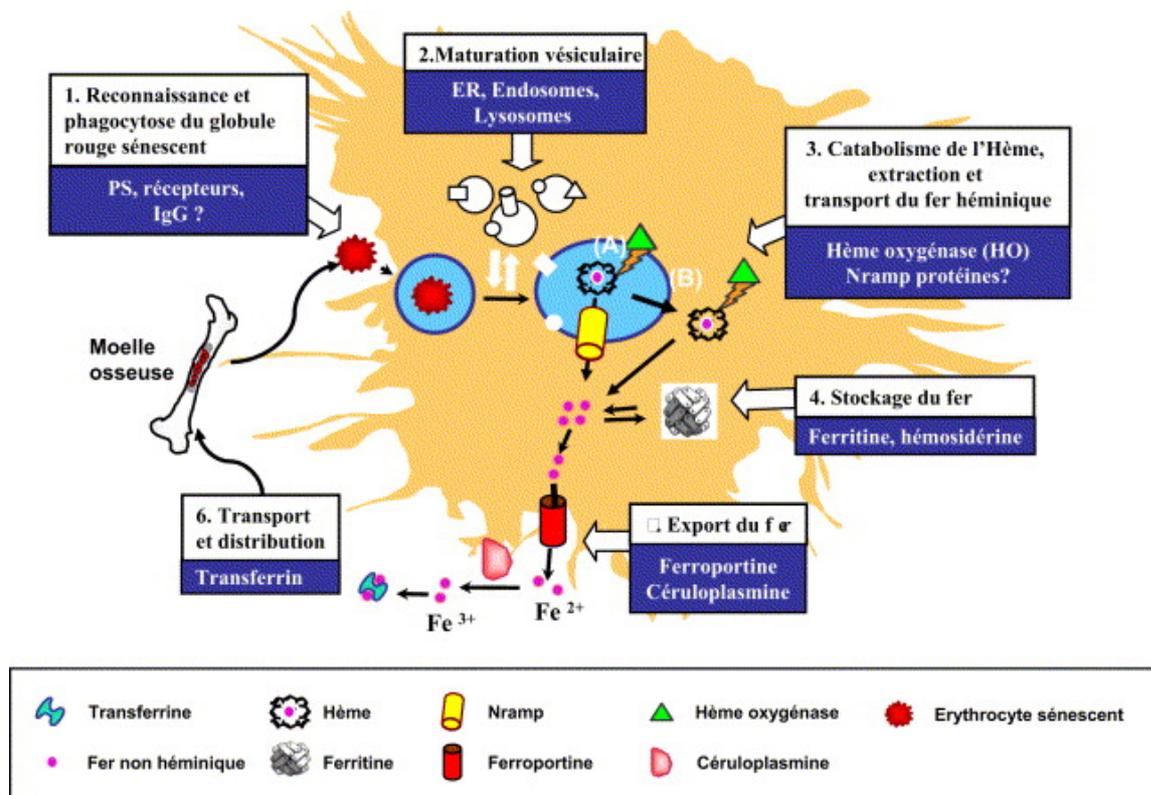


Figure 17 : Représentation schématique d'un macrophage et des différentes étapes du processus d'érythrophagocytose et de recyclage du fer héminique [51].

III-PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANEMIE FERRIPRIVE:

La rupture du circuit du fer se fait soit par une augmentation des besoins, une diminution des entrées par carence d'apport ou augmentation des besoins vis à vis des apports, une augmentation des pertes ou une malabsorption.

Toutes les causes de cette rupture seront abordées dans le chapitre des étiologies. Dans ce chapitre, nous aborderons successivement les besoins, les stades évolutifs de la carence en fer, et les facteurs de risque de la carence.

1. Les besoins spécifiques en fer :

Les besoins varient selon l'âge, le sexe et l'activité génitale chez la femme. Ils sont estimés à 1 mg chez l'homme, la femme ménopausée.

Chez l'enfant un apport de 10mg/jour est recommandé mais en réalité cet apport ce serait que de 1mg/jour. Chez les femmes enceintes les besoins sont considérablement augmentés au cours des 2^{èmes} et 3^{ème} trimestres pour trois raisons principales : augmentation physiologique de la masse érythrocytaire de la mère, formation des tissus du fœtus et formation du placenta. Si les réserves de la femme sont faibles en début de grossesse, les besoins peuvent être extrêmement importants et difficiles à couvrir par l'alimentation [53].

L'absence des menstruations durant la grossesse permet, certes, une économie en fer mais insuffisante pour compenser l'augmentation importante des besoins liés à la grossesse. Il faut noter que la multiparité et les grossesses rapprochées diminuent la capacité des femmes à restaurer leurs réserves en fer et constituent des facteurs de risques supplémentaires d'anémie [54].

Chez les femmes allaitantes les besoins quotidiens s'élèvent à 20mg/jour. La sécrétion d'environ 0,3 mg de fer par jour dans le lait maternel contribue à aggraver le déséquilibre de la balance en fer chez des femmes qui sont déjà à un niveau de réserve très bas, accentué par les hémorragies habituelles de l'accouchement et du post-partum [55].

Chez le nourrisson : Ils sont estimés à 1 mg chez le nourrisson, apport assuré les 8 premières semaines de vie par l'allaitement qu'il soit maternel ou artificiel [20]. Il est important dès l'âge de 3-4 mois de fournir une supplémentation à travers les sels ferreux de lait. Chez l'adolescent les apports doivent être majorés du fait des particularités de cette période, les besoins se chiffrent à 10mg/jr chez le garçon et 15mg/jr chez les filles [20].

Selon une étude française, les besoins seraient estimés à 16mg/jour chez la femme à 8mg/jour chez l'homme pour satisfaire les besoins [26].

2. Facteurs de risque de la carence en fer

La carence martiale se manifeste lorsqu'une quantité insuffisante de fer est absorbée pour satisfaire la demande de l'organisme. Cette insuffisance peut être due à [56] :

- Une carence d'apport en fer
- Une biodisponibilité réduite du fer présent dans l'alimentation.
- Des pertes de sang chroniques
- Une augmentation des besoins en fer

Un certain nombre de facteurs ont été avancés pour expliquer la prévalence de l'anémie par carence en fer à l'échelle mondiale. Ces facteurs peuvent être soit intrinsèques à la personne (âge, sexe, statut physiologique et infectieux) soit extrinsèques, dus à l'environnement (régime alimentaire).

2.1. L'âge :

A la naissance, un nourrisson né à terme, d'une mère non anémique, possède des réserves en fer adéquates et suffisantes. Au cours de l'allaitement, une teneur en fer insuffisante du lait maternel peut faire apparaître une carence en fer à partir du 6^{ème} mois en raison de l'accroissement du besoin en fer à cette période. A partir du 6^{ème} mois, l'alimentation quotidienne du bébé doit contenir 8 mg de fer pour couvrir les besoins du nourrisson en fer.

2.2. Le sexe :

A l'adolescence, les jeunes filles sont plus exposées du fait des menstruations à l'anémie par carence en fer que les jeunes hommes.

2.3. L'état physiologique :

La grossesse et l'allaitement sont des situations physiologiques qui peuvent favoriser l'anémie car souvent, l'apport alimentaire est insuffisant pour combler les besoins en fer.

2.4. Les facteurs génétiques :

Dans certains cas, l'anémie ferriprive reste inexplicée sans diagnostic étiologique malgré les explorations endoscopiques complètes et répétées, l'absence de

saignements exteriorisés ou internes, l'absence de malabsorption, un régime alimentaire adéquat et résiste au traitement martial par voie orale. Des auteurs ont évoqué des mutations du gène Tmprss6, protéine responsable du clivage de l'hemojuvénile. Cette absence de clivage est responsable d'une hyperproduction de hepcidine. Le type d'anémie qui en résulte entre dans le cadre des IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia) [103].

Une étude récente, réalisée auprès de 80 familles par la mesure des concentrations d'hémoglobine avant et après une supplémentation en fer des enfants de 5 ans et leurs parents, a permis de montrer une relation étroite de la concentration d'hémoglobine, entre les enfants et les parents [57].

2.5. Le terrain infectieux :

Un certain nombre de pathologies infectieuses et parasitaires intestinales sont à l'origine de pertes de sang avec un risque d'anémie par carence en fer : c'est les cas de la malaria [59,60], de la schistosomiase [61,62] de l'ankylostome et de la trichocéphalose [63].

2.6. Le régime alimentaire :

Le régime alimentaire peut être cause d'anémie par carence en fer. C'est le cas des régimes végétariens stricts ou riches en produits végétaux, des régimes riches en polyphénols et en phytates, qui sont des inhibiteurs de l'absorption intestinale du fer retrouvés dans le thé et les céréales consommés en grande quantité au Maroc, des régimes pauvres en vitamine C, des régimes pauvres en cobalamines qui sont nécessaires pour l'hématopoïèse et contenues dans les graines germées, les jaunes d'œufs, les abats.

3. Stades évolutifs de la carence en fer :

Une fois présente, la carence martiale évolue en plusieurs stades de gravité croissante :

*La diminution du fer de réserve qui se traduit par une diminution isolée de la ferritine (anomalie la plus précoce d'une carence en fer débutante) dans le sang et les tissus sans anomalie à l'hémogramme et sans retentissement clinique.

*Augmentation de l'absorption digestive qui reste insuffisante

* Par réaction à l'épuisement des réserves, il ya une augmentation de la synthèse de la sidérophiline et de sa capacité totale de fixation. La disparition du fer de réserve induit un état d'érythropoïèse sidéroprive avec une diminution du fer sérique et de la saturation de la sidérophiline, l'hémoglobine diminue, parfois à des valeurs très basses mais toujours de manière progressive, si bien que les phénomènes d'adaptation (augmentation de l'index cardiaque, diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène facilitant sa libération tissulaire) ont le temps de se mettre en place et expliquent la tolérance souvent remarquable de l'anémie. Cette tolérance s'explique aussi par un mécanisme compensateur l'augmentation du 2,3 phosphoglycérate intra érythrocytaire qui facilite le remariage de l'oxygène vars les tissus et réduit d'autant l'hypoxie tissulaire. De plus la conversation périphérique de T4 (thyroxine) en T3 (tri-iodothyronine) diminue ce qui limite les besoins tissulaires en oxygène [64].

* Enfin, quand la carence devient importante apparait alors l'anémie microcytaire hypochrome, conséquence de l'augmentation du nombre des mitoses .S'y surajoute une note hémolytique liée à l'avortement précoce de certaines hématies.

La cinétique des anomalies biologiques observées est ainsi la suivante : baisse de la ferritine, augmentation de la CTF, de la transferrine, baisse du fer sérique, apparition de la microcytose puis hypochromie et baisse du taux d'hémoglobine.

III. ETUDE CLINIQUE:

L'anémie ferriprive est de constitution très progressive permettant ainsi une adaptation physiologique à l'hypoxie. Les signes sont insidieux et variables selon le degré de l'anémie.

Toute anémie ferriprive implique une enquête minutieuse. Cette enquête comportera un interrogatoire minutieux, un examen physique.

1. L'interrogatoire :

Il doit être minutieux car il peut orienter vers le diagnostic d'anémie ferriprive. Le niveau socio-économique, les antécédents personnels notamment médicaux, chirurgicaux, gynéco-obstétriques et les habitudes nutritionnelles doivent être recherchées en plus des signes fonctionnels rapportés par le (la) malade.

1.1. Antécédents :

1.1.1. Médicaux :

Il faut rechercher une pathologie gastrique et hépatique (Insuffisance hépatique, cirrhose, Ulcère gastro duodénal , gastroraphie, Cancer digestif, malabsorption, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) une prise de médicaments gastro toxiques (AINS, aspirine corticoïdes, anticoagulants), un traitement martial, des dons de sang répétés (l'anémie ferriprive contre indique le don de sang), un trouble de l'hémostase constitutionnel (exemple : Maladie de Willebrand).

Dans cette série, les antécédents médicaux étaient dominés par les hémorragies digestives dans 18.8 % des cas, le traitement par fer dans 12% des cas.

1.1.2 Chirurgicaux :

Aucun antécédent de résection digestive n'a été répertorié dans notre série.

1.1.3. gynéco-obstétriques :

Il faut rechercher le nombre de gestes, de pares, le mode d'accouchement, la notion de prématurité, le délai inter génésique, une hémorragie du post partum, une infection du post partum, une contraception (stérilet), l'allaitement, un cancer gynécologique (car risque de récidence)

Les règles physiologiques sont les antécédents gynécologiques les plus fréquents dans notre série dans 31.7% des cas, viennent ensuite les grossesses multiples et rapprochées dans 19% des cas.

1.1.4 Habitudes alimentaires :

Il est important de rechercher les habitudes alimentaires du patient telles qu'une alimentation pauvre en protéine animale, une alimentation pauvre en légumes, une alimentation pauvre en fruits secs, une consommation excessive de thé, une géophagie. La géophagie est souvent associé à l'anémie ferriprive surtout dans notre contexte. Elle peut être retrouvé dans le cadre d'un PICA syndrome qui associe la géophagie, retard mental et /ou un trouble de développement psychologique comme l'autisme.

L'enquête diététique dans notre étude a permis de retrouver 36 cas de géophagie soit dans 17.3 %, 13 cas de consommation excessive de thé soit 6.25% et un régime pauvre en viande dans 8 cas soit 3.8% de la population étudiée.

1.2) Délai de consultation

Le délai moyen de consultation dans cette série était de 9 mois avec des extrêmes allant de 2 à 38 mois. Ce résultat se rapproche de l'étude sénégalaise de MG Sall [65] qui rapporte un délai de consultation allant de quelques jours à 4 ans, ceci peut s'expliquer par l'installation progressive de l'anémie ferriprive qui est souvent mieux tolérée.

1.3) Les signes fonctionnels :

❖ Signes généraux : l'asthénie, isolée ou associée à d'autres symptômes, elle est déjà présente au stade de carence martiale sans anémie [64].

❖ Signes cardiovasculaire et respiratoire :

*Dyspnée d'abord d'effort puis de repos

*Tachycardie

*Angor d'effort puis de repos

Ces symptômes varient selon l'âge, la profondeur de l'anémie, l'état cardiaque et la durée d'installation [64,72].

1.3.3 Signes neurologiques :

*Acouphènes, vertiges

*Céphalées

*Fatigabilité intellectuelle

Dans cette série, le signe fonctionnel le plus rapporté est l'asthénie dans 80.2% des cas ; de la population étudiée ; les signes cardiovasculaires et respiratoires sont rapportés dans 31.7% des cas; les signes neurologiques dans 27% des cas. Ces résultats corroborent avec les données de la littérature [56, 60,64].

L'interrogatoire recherche des signes orientant vers la cause de l'anémie ferriprive :

-Un saignement (épistaxis, hématomèse, rectorragies, méléna, ménorragies, métrorragies)

- Des signes de malabsorption : diarrhées chroniques, amaigrissement, altération de l'état général, œdèmes déclives, tétanie, troubles sexuels
- Notion de parasitose digestive
- Une maladie inflammatoire chronique : rectocolite ulcéro hémorragique, maladie de Crohn
- Une prise médicamenteuse
- Un régime inadéquat

2. A l'examen physique :

2.1. Signes cutanés et muqueux :

- la pâleur cutanéomuqueuse : Le sujet a un teint blanchâtre et une décoloration des conjonctives d'intensité progressivement croissante
- La sécheresse cutanée
- Les troubles phanériens : ils sont secondaires à l'hypoxie et traduisent souvent une carence ancienne non traitée
 - *Ongles striés, cassants, aplatis ou en cupule : koilonychie (image 2)
 - *Perlèches : sécheresse des commissures labiales, fissuration (image3)
 - *cheveux fins, secs, cassants
 - *langue dépapillée (image4)

Dans cette étude, 76% des patients ont rapporté une pâleur cutanéomuqueuse avaient une 41.8% une sécheresse cutanée, 47.6% des cheveux secs et cassants.



Image1 : pâleur cutanée [65]



Image 2: Koilonychie (Ongles striés, cassants, aplatis ou en cupule) [66]



Image 3 : perlèches (sécheresse des commissures labiales, fissuration) [67]



Image 4 : Langue dépapillée [67]

2.2. Au niveau digestif :

On peut retrouver à l'examen physique :

- Une glossite atrophique
- Une stomatite

-Un syndrome De Plummer Vison ou Kelly Patterson : La plupart des patients sont des femmes adultes blanches, entre 40 et 80 ans, mais le syndrome a aussi été décrit chez les enfants et les adolescents. La symptomatologie associe une dysphagie, une anémie ferriprive et des lésions buccales (chéilites, glossite, koilonychie). En plus des signes cliniques déjà cités, on peut retrouver une splénomégalie et un goitre. Un des aspects cliniques de ce syndrome est son association avec des cancers du tube digestif supérieur (œsophage, pharynx) d'où l'intérêt de la surveillance.

Nous avons retrouvé une glossite atrophique chez 44.7% de nos patients, un syndrome de Plummer Vison chez 2.9% de la population étudiée. La fréquence du syndrome de Plummer Vison dans notre série diffère de celle de l'étude gabonaise de Soumana S. et al [68] qui rapporte un cas sur 15 années. Cette différence peut

s'expliquer par des raisons épidémiologiques. La rareté des publications mondiales sur ce sujet à la limite de notre recherche ne permet pas de comparer ces deux résultats à d'autres études.



Image 5 : glossite (inflammation de la langue) [69]

2.3) Autres :

Parfois on peut retrouver une splénomégalie modéré chez l'enfant en relation avec une métaplasie érythropoïétique [64].

Dans notre série, nous avons retrouvé la splénomégalie dans 5.8% des cas ; le retentissement staturo pondéral dans 7.7 % des cas. Ce résultat diffère de l'étude de MG.Sall [64] qui note 13 cas de splénomégalie soit 35% ; ceci peut s'expliquer par l'association à la drépanocytose (14% des cas) et à la géophagie (68% des cas) dans cette série.

D'autres signes ont été retrouvé dans notre étude ; il s'agit de l'aménorrhée dans 2.4% des cas et le prurit dans 1.9% des cas.

IV. ETUDE PARACLINIQUE :

1. Diagnostic positif :

1.1. Hémogramme :

Il permet de retrouver une anémie hypochrome microcytaire mais aussi un taux d'hématocrite diminué (fonction du degré de mitose), la normale chez l'homme étant de 40-55% et chez la femme de 35-47% [68] ; des globules blancs sont normaux parfois on a une leucopénie [69] ; les plaquettes sont normales ou légèrement élevées du fait de la régénération.

Dans cette étude, le taux moyen d'hémoglobine était de 8g/dl chez la femme en période d'activité génitale et 8.7g/dl chez les hommes. Le VGM moyen est de 62fl chez la femme et 68.9fl chez l'homme ; Le TCMH moyen dans cette série est de 18 pg tandis que le CCMH moyen est 28.2 g/dl. Ces résultats se rapprochent de ceux de Nacoulma et al [7] qui rapporte une taux d'hémoglobine moyen de 7.5 g/dl chez la femme et de 7.7g/dl chez l'homme ; un VGM moyen de 72.2 pg chez la femme et 69.2 pg chez l'homme ;le TCMH moyen dans cette série est de 23pg.

1.2. Frottis sanguin :

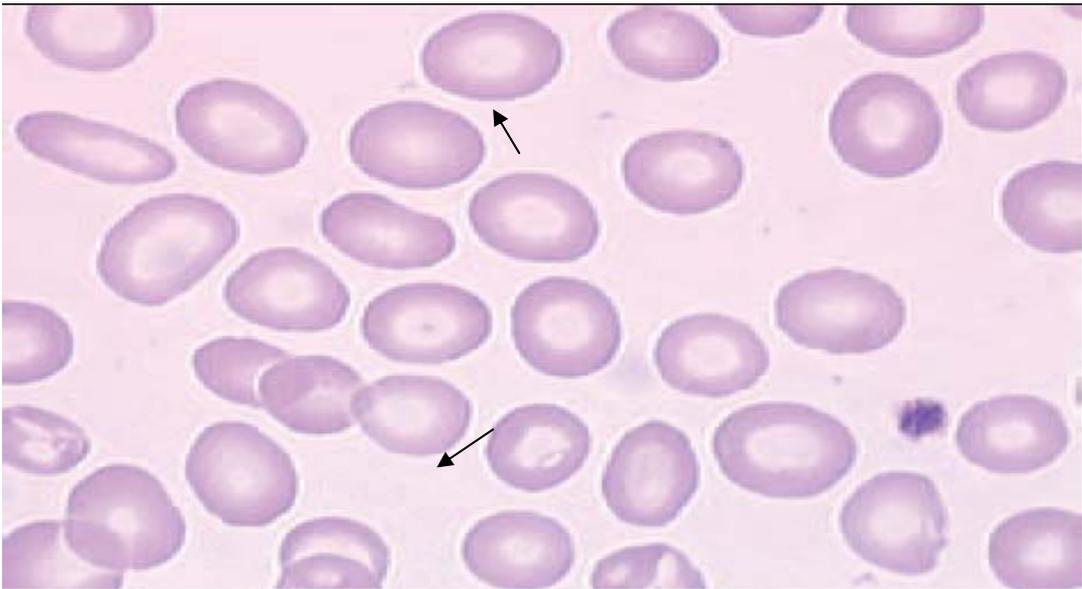
Il révèle :

- La présence de globules rouges pâles, mince avec un centre décoloré, réalisant au maximum une annulocytose c'est-à-dire des globules rouges vides d'hémoglobine, se présentant sous la forme d'un simple anneau formé par la membrane de l'élément (Figure 10).
- La présence de cellules cible avec anisocytose c'est-à-dire variabilités des globules rouges dans leurs diamètres et/ou poïkilocytose c'est-à-dire une grande variabilité des globules rouges dans leurs formes.

Dans notre étude nous n'avons pas rapporté les résultats du frotti sanguin car c'est un examen qui n'est pas systématiquement réalisé dans notre contexte et ceci est du au fait que l'hémogramme et le bilan martial suffisent souvent à établir le diagnostic d'anémie ferriprive.



Image10 : Anisocytose [70]



11: Hématies hypochromes [70]

Image



Ima

ge12_: Anisocytose, hypochromie et poïkilocytose des G R [70].

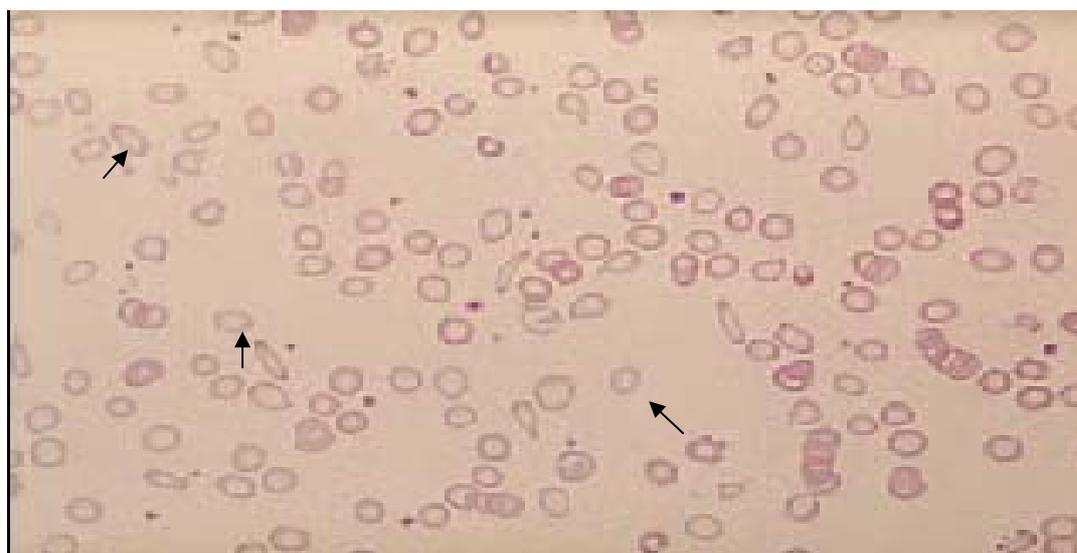


Image 13: Hypochromie et microcytose des GR [69]

1.3) Bilan martial :

Le bilan martial est l'ensemble de paramètres biochimiques et hématologiques visant à évaluer le statut en fer des patients. Il se fait sur prélèvements veineux de façon

soigneuse pour ne pas hémolyser une partie du prélèvement source d'erreurs de préférence à jeun ; la notion de prise de sels de fer ou de contraceptifs oraux à base d'œstrogènes doit être précisée.

❖ La ferritinémie :

Elle représente les réserves en fer, une baisse évoque une carence martiale et constitue un signe précoce avant les modifications de la sidérémie et de la CTF. Sa valeur normale est de 11-306ug/L chez la femme et 24-336 ug/L chez l'homme. Son taux est influencé par une maladie intercurrente notamment un syndrome inflammatoire biologique, la cytolyse hépatique, tumeurs solides, hémopathies variées, hyperthyroïdie qui augmente son taux circulant et rend son interprétation difficile (2). Lorsque l'anémie ferriprive est associée à un processus inflammatoire, la ferritinémie peut paradoxalement être normale ce qui est loin d'être rare [71], d'où l'intérêt d'y associer un dosage de la CRP.

Dans cette étude, la ferritinémie était effondrée dans 78 % des cas ; elle était à la limite inférieure chez 22% des patients.

Nos chiffres sont comparables à ceux de Nacoulma et al [7] qui retrouve une ferritinémie effondrée dans leur série avec une moyenne de 8.9ug/l chez les femmes et 15.5 ug/l chez les hommes. Ces résultats semblent discordants avec ceux de l'étude hospitalière de M.Ruivard et al qui retrouve une ferritinémie moyenne de 85ug/l au sein d'une population de 21 patients porteurs d'une carence en fer, cette discordance peut s'expliquer par la fréquence des syndromes inflammatoires biologiques au sein de cette population.[51]

❖ Le fer sérique

Dans la carence martiale, il est diminué. La normale est de 13-34umol/l chez l'homme et 11-34umol/L chez la femme [72]. Chez l'enfant, la normale est [73] :

- Nouveau né à 2 mois : 10-36 umol/l
- 2 mois à 1an : 11-24 mol/l
- 1 an à la puberté : 11-24 mol/l

Son dosage permet d'affirmer l'hyposidémie, cependant il subit des variations nycthémérales avec un maximum à 11h ce qui fait de lui un mauvais reflet de la carence

d'où la nécessité de le coupler à la CTF. Aucun malade de cette série n'a bénéficié de cet examen car il n'est pas disponible à l'hôpital.

❖ La capacité totale de fixation de la transferrine(CTF) :

C'est le dosage fonctionnel de la transferrine, elle permet son estimation indirecte.

Elle est augmentée dans la carence en fer atteignant 360mg/l alors que sa valeur normale est de 200-300mg/l.

❖ Le dosage de la transferrine :

C'est la protéine plasmatique qui assure le transport du fer jusqu'aux cellules cibles. Elle est dosée par des techniques immunochimiques utilisant des anticorps spécifiques. Dans les carences martiales son taux est typiquement augmenté la normale étant comprise entre 1.80-3g/l, tandis que son coefficient de saturation (rapport entre le fer sérique et la CTF) est diminué (<16%) alors que la normale est comprise entre 30et 40% [72].

❖ Le dosage du récepteur soluble de la transferrine(RsTf) :

C'est une protéine monomérique, forme tronquée du récepteur membranaire qui provient en majorité des globules rouges immatures. Il est présent dans le plasma en quantité strictement proportionnel à la masse totale des récepteurs à la transferrine exprimés sur les cellules de l'organisme.

Non seulement il reflète les réserves tissulaires en fer mais son taux sanguin est corrélé au niveau de l'érythropoïèse. L'intérêt de son dosage réside dans les situations où la carence martiale est associée à une inflammation, situations dans lesquelles les tests de routine du statut martial sont mis en défaut [74] [75]. Son dosage est augmenté en cas d'anémie ferriprive (normalement il est compris entre 8-28nmol/l) tandis qu'au cours d'une anémie inflammatoire due notamment à une maladie chronique il n'est pas modifié à l'exception de la coexistence avec une érythropoïèse accélérée (anémie mégaloblastique, thalassémie) [76]. De plus il n'est pas influencé par l'âge, le sexe, la phase du cycle et la grossesse chez la femme, en revanche il est plus élevé chez les sujets d'origine subsaharienne ou ceux qui vivent en altitude.

❖ Rapport récepteur soluble de la transferrine/ferritine :

Le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine constitue un reflet très précis des réserves en fer lors d'une épreuve de phlébotomie [77]. Dans une étude faite dans le cadre de l'évaluation de ce rapport, l'utilisation de celui-ci permet d'améliorer la sensibilité du dosage de la ferritine de 5 %, sans en altérer sa spécificité [78]. Pour d'autres auteurs [79], l'expression logarithmique de la ferritine dans ce rapport aboutit à une efficacité diagnostique presque parfaite pour le diagnostic de carence en fer, avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 100 %. Cependant, le coût du dosage du récepteur sérique de la transferrine est un peu plus élevé que celui de la ferritine: le calcul du rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine augmente significativement le coût du dosage de la ferritine seule. De plus, la différence des aires sous les courbes ROC (Receiver Operating Characteristics) entre le rapport récepteur sérique de la transferrine/ferritine et la ferritine n'est pas significative. La mesure du rapport récepteur sérique de la transferrine /ferritine améliore la sensibilité de la ferritine seule mais la différence évaluée par les courbes ROC n'est pas significative ; sa détermination, du fait de son coût, doit être réservée aux cas difficiles.

❖ Dosage de la protoporphyrine érythrocytaire:

Son augmentation s'observe précocement dès le stade initial de l'anémie et peut atteindre des valeurs égales à 5 fois la normale dans les formes sévères [80]. Il y a une accumulation de la protoporphyrine dans les globules rouges lorsqu'il y a insuffisamment de fer pour former l'hème. Si l'apport de fer pour l'érythropoïèse est insuffisant, c'est le zinc qui prend sa place dans la protoporphyrine IX et la protoporphyrine-zinc (ZnPP) remplace l'hème. Une ZnPP augmentée signale qu'il n'y a pas assez de fer pour la synthèse de l'hème. La ZnPP témoigne ainsi d'une érythropoïèse sur manque de fer, c'est-à-dire d'un manque de fer fonctionnel, en montrant que l'offre en fer est insuffisante.

La ZnPP peut être dosée dans les érythrocytes de sang EDTA selon une technique fluorométrique simple, rapide et peu onéreuse. Par contre le dosage de la protoporphyrine libre est difficile. Les résultats sont donnés en $\mu\text{mol/mol}$ d'hème. S'il n'y a que les réserves de fer qui sont insuffisantes, les valeurs normales de ZnPP sont $<50 \mu\text{mol/mol}$ d'hème, car le fer à disposition pour l'érythropoïèse est encore suffisant. Dès que l'érythropoïèse diminue par manque de fer, davantage de ZnPP est synthétisée.

Dans une anémie ferriprive cliniquement manifeste, les taux de ZnPP sont $>80 \mu\text{mol/mol}$. Un manque de fer fonctionnel est donc diagnostiqué avec une grande sensibilité par la ZnPP mais après un certain délai seulement. Ce paramètre est intéressant en pédiatrie puisqu'il peut se faire sur des micro prélèvements mais il n'est pas plus informatif que le dosage de la ferritinémie. Il faut noter qu'il existe des accumulations de protoporphyrine lors des intoxications par le plomb ; son taux est également modifié par l'inflammation et la bilirubine. Ce dosage reste réservé aux études épidémiologiques [81]

❖ Dosage de l'hepcidine :

Actuellement son dosage est urinaire et sérique. Aucune méthode n'est encore standardisée le dosage sérique étant encore à l'état expérimental. Celui ci est basé sur la technique ELISA compétitive. Permet de mieux comprendre l'anémie inflammatoire : L'IL 6 produite lors du processus inflammatoire stimule la synthèse hépatique de l'hepcidine mais son intérêt réside aussi dans de nombreuses pathologies ou existe une anomalie du métabolisme du fer notamment l'anémie par carence et l'hémochromatose. Si plusieurs méthodologies sont aujourd'hui proposées, la mise au point d'un dosage de routine reste un enjeu important pour la prise en charge des patients présentant une pathologie du métabolisme du fer [82].

Dans cette étude le bilan martial était limité au dosage de la ferritine plasmatique, d'une part pour des raisons économiques vu que beaucoup de nos patients sont limités par les moyens financiers et d'autre part parce que l'hémogramme et la ferritinémie permettent souvent, à eux deux, de poser le diagnostic d'anémie par carence en fer.

2. Diagnostic étiologique :

2.1) Selon l'âge :

❖ Chez le nourrisson et le nouveau né:

Les examens paracliniques sont demandés en fonction du contexte :

- La mise en évidence d'hématies fœtales dans le sang de la mère au cours des hémorragies dans la circulation maternelle
 - Bilan d'hémostase et de la vit K dans les syndromes hémorragiques néonataux
-

- L'examen endoscopique dans les saignements dus aux malpositions cardio-tubérositaire.
- Test d'exclusion provocation dans le cadre d'une allergie aux protéines de lait de vache.

❖ Chez l'enfant :

En fonction du diagnostic suspecté, les examens qu'on peut demander sont :

- L'examen copro parasitologique des selles pour rechercher une parasitose
- La biopsie du grêle avec dosages des anticorps anti-endomysium et anti-gliadines pour rechercher une maladie cœliaque
- L'écho cœur, la radiographie thorax peuvent retrouver une cardiopathie congénitale.
- L'endoscopie digestive et le lavement opaque sont utiles pour rechercher une oesophagite peptidique, un diverticule de Meckel, un polype intestinal et parfois un ulcère gastro-duodenal.

2.2) Selon le sexe

❖ Chez la femme :

Il s'agit surtout et avant de l'exploration gynécologique

- Echographie pelvienne qui peut mettre en évidence un fibrome ou une hyperplasie endométriale, un polype
- Le frottis cervico vaginal pour éliminer un cancer du col utérin
- Le bilan d'hémostase lorsqu'on suspecte un trouble de l'hémostase (Maladie de Willebrand par exemple)
- L'endoscopie digestive quand l'exploration génitale n'a rien montré sauf si bien il ya des signes cliniques qui orientent vers l'appareil digestif.
- Le bilan inflammatoire et le dosage des anticorps dans le cadre des maladies de système digestive et extra digestive.

❖ Chez l'homme :

- L'exploration digestive (endoscopie+biopsies) : C'est ce qui doit être fait en premier chez le sujet de sexe masculin car les cancers digestifs sont très souvent à l'origine des saignements chroniques au sein de cette population. De plus ces examens permettent le diagnostic des pathologies digestives telles que la maladie de Crohn et la rectocolite

ulcéro-hémorragique. L'endoscopie digestive est donc primordiale pour rechercher une parasitose ou même la recherche de sang dans les selles par hémocult mais l'intérêt est limité car il ne permet pas de localiser l'origine du saignement. Quand l'exploration digestive n'a rien trouvé, l'exploration du tube digestif par vidéocapsule peut être utile, elle permet de réduire la proportion d'anémie ferriprive inexpliquée mais est très coûteuse [64].

- L'examen coproparasitologique des selles est demandé quand on suspecte une parasitose digestive.

V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

Devant une anémie microcytaire hypochrome, il ya des diagnostics différentiels ; le tableau X récapitule les caractères biologiques des différentes anémies microcytaires.

1. Les anémies inflammatoires:

Ce sont des anémies normochrome normocytaire mais qui deviennent progressivement microcytaire par défaut de redistribution du fer capté par les macrophages. Schématiquement on intègre dans ce cadre 2 groupes de maladies :

- Les infections chroniques sévères [83] : tuberculose, ostéomyélite, abcès, endocardite, infection urinaire sur sonde à demeure, viroses chroniques, mycoses profondes.

- Les maladies systémiques ou dysimmunitaires [83] : lupus, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, maladie de Horton, dermatomyosite

Sur le plan biologique, la CTF est normal ou basse, la ferritinémie est normale ou élevée et il existe un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP accélérée. La coloration de Perls révèle une diminution du taux de sidéroblastes alors que le fer macrophagique est normal ou élevé. L'expression de l'hepcidine étant induite par les cytokines pro-inflammatoires, il a été proposé que cette hormone puisse jouer un rôle dans l'établissement de ces anémies.

La forte sécrétion de l'hormone au cours des épisodes inflammatoires participerait ainsi à la séquestration intramacrophagique du fer, au blocage de l'absorption intestinale du fer alimentaire et à l'établissement de l'hypoferrémie caractéristique de ces anémies [84]

2. Les thalassémies hétérozygotes :

Les syndromes thalassémiques sont la conséquence d'une insuffisance de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine.

Selon la chaîne insuffisamment synthétisée, on distingue les α - , β - δ - , $\delta\beta$ - , $\gamma\beta$ - thalassémies ; cependant les α et β thalassémies sont les maladies monogéniques les plus représentées dans le monde. Préalablement décrite dans le bassin méditerranéen (Italie, Grèce), la β -thalassémie est aussi très répandue dans tout le Moyen-Orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique de l'Ouest et les Antilles. Elle est rare dans les populations originaires du nord de l'Europe [58]. On distingue la β thalassémie homozygote ou maladie de Cooley et la β thalassémie hétérozygote.

Elles sont les causes les plus fréquentes d'anémie microcytaire après les anémies ferriprives ; les sujets atteints sont bien portant sans signe clinique d'anémie exceptionnellement une splénomégalie discrète. Sur le plan biologique elles réalisent une anémie modérée microcytaire mais hypersidérémique régénératives ou peu. Le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une poikilocytose. Les signes biologiques sont : l'augmentation du nombre des globules rouges traduisant la pseudo polyglobulie, la microcytose et l'hypochromie.

L'électrophorèse permet de faire le diagnostic en montrant de l'Hb A2 est sup. à 3.3%. Dans certaines situations la thalassémie coexiste avec la carence en fer et dans ce cas la carence en fer provoque en plus de la diminution de l'hb A une réduction proportionnellement plus grande de l'hb A2 ce qui peut masquer les caractères biologiques de la thalassémie .Il faut donc si persiste une hypochromie avec une microcytose après une thérapeutique martiale refaire le dosage quantitatif de l'hb A2. Rarement, une anémie peut être constatée chez certains sujets qui associent une β - thalassémie hétérozygote à une triplication des gènes α , ou à une sphérocytose

héréditaire. Exceptionnellement, certaines femmes voient leur anémie s'aggraver au cours de la grossesse [83].

Devant la découverte d'un cas de β thalassémie dans une famille ou devant des personnes porteurs d'un trait thalassémique, l'enquête familiale s'impose, afin de pouvoir reconnaître un couple dont les deux membres seraient porteurs d'une β -thalassémie hétérozygote, et de leur proposer un conseil génétique qui puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant homozygote [58].

3. Les anémies sidéroblastiques acquises :

Elles surviennent surtout chez le sujet âgé et font partie des syndromes myélodysplasiques qui sont des maladies clonales de la cellule souche hématopoïétique. Ces types d'anémies sont caractérisés par la présence au niveau de la moelle osseuse de façon très élevée des sidéroblastes en « anneau » ou en « couronne »

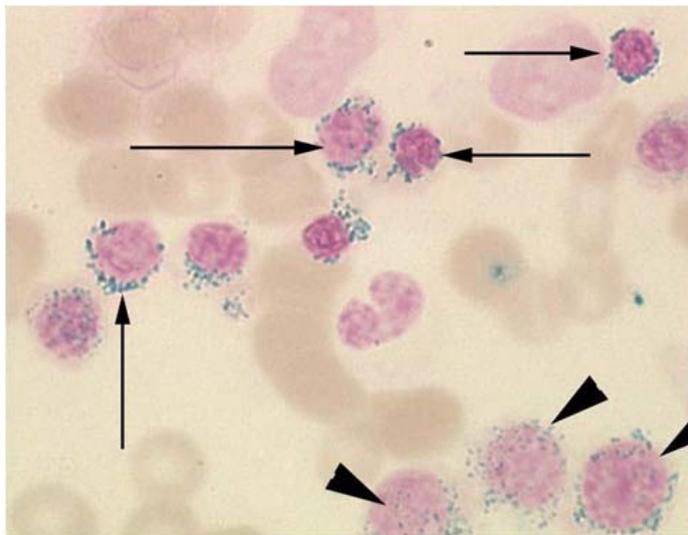


Figure 12 : sideroblastes en « cible » au frotti sanguin [85]

Elles peuvent être primitives (idiopathique) ou secondaire :

- Dans sa forme primitive, le tableau clinique est dominé par l'anémie récidivante. L'hémogramme retrouve une anémie isolée, normo-macrocytaire (95-110 fl.), ou microcytaire (65-75 fl.) et hypochrome. Au niveau de la moelle osseuse, on retrouve une hyperplasie érythroblastique (40-60%) avec dysérythropoïèse (cytoplasmes réduits, ou lacunaires, ponctuations basophiles) ; absence de dysplasie des autres lignées, pas de blastose. A la coloration de Perls le fer est visualisé en présence de ferrocyanure de potassium sous forme de grains verts dans les érythroblastes (sidéroblastes). Le bilan martial quant à lui montre un taux de fer sérique très augmenté, avec saturation élevée de la sidérophiline, la ferritinémie très augmentée en relation avec l'importance de la surcharge ferrique.

- La forme secondaire ou réversible a plusieurs étiologies :

***L'alcoolisme** : Dans l'anémie sidéroblastique de l'éthylisme, l'hémoglobine : 6 à 10 g/dl ; VGM normal ou augmenté. Sur le frottis sanguin on trouvera souvent des érythrocytes circulants dysmorphiques, avec double population de GR, et on peut observer des corps de Pappenheimer et des hématies ponctuées chez un tiers des patients. Dans la moelle, l'hématopoïèse est mégaloblastique, résultant d'une carence en folates le plus souvent, mais il y a une vacuolisation des proérythroblastes évoquant une souffrance mitochondriale.

***Les médicaments** : Les agents antituberculeux (isoniazide, rifampicine), la cyclosérine, le chloramphénicol, les sels d'arsenic et diverses chimiothérapies.

***L'hypothermie**

***L'intoxication au plomb**

***Situations pathologiques acquises diverses** : myélofibrose idiopathique

Tableau X : Diagnostics différentiels des anémies hypochromes [85]

	Carence martiale	Anémie inflammatoire	thalassémie	Anémie sidéroblastique
VGM/TCMH	↓	N ou ↓	↓	↓(C) ↑(A)
Fer sérique	↓	↓	N	↑
CTF tfr	↑	N ou ↓	N	N
Cs tf	↓	↓	N	↑
Ferritinémie	↓	N ou ↑	N	↑
Transferrine	↑	N	N	N ou ↑
Réserves de fer dans la MO	↓	N ou ↑	N	N ou ↑
Fer érythroblastique	↓	↓	N	En couronne

VI. DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE

Les étiologies peuvent être résumées en 4 grandes catégories :

1. Carences d'apport :

- Chez le prématuré : ne bénéficie pas de la période où le passage transplacentaire est maximal. L'augmentation considérable de sa masse pondérale qui lui permet de doubler son poids de la naissance à 3 mois nécessite des apports qui ne peuvent être couverts par l'alimentation.
- Les jumeaux se trouvent dans une condition voisine, se partageant le capital en fer. En cas de grossesse univitelline, une circulation transplacentaire commune peut entraîner une polyglobulie chez l'un et une anémie chez l'autre.
- Les hémorragies dans la circulation maternelle dont on connaît l'existence par la mise en évidence d'hématies fœtales dans le sang de la mère sont fréquentes mais habituellement de faible abondance plus massives elles diminuent d'autant les réserves.
- La ligature précoce du cordon ombilical prive le nouveau né d'une quantité non négligeable de sang et de la quantité équivalente de fer. Il en est de même en cas de saignement du cordon.

- Spoliation sanguine post natale: tout syndrome hémorragique du nouveau né insuffisamment compensé: prises de sang répétées requérant des quantités notables de sang, hémorragies minimales et répétées au cours des malpositions cardio tubérositaires, hémorragies liées à un trouble de l'hémostase.

- Malnutrition ou dénutrition surtout dans les pays en voie de développement
- Chez le nourrisson : régime lacté exclusif est poursuivi trop longtemps
- Première enfance dans un contexte de malnutrition
- Régime alimentaire mal équilibré et inadapté
- Infections répétées source de diarrhée et de malabsorption de fer

Dans cette étude, la carence d'apport a été retrouvée chez 1 seul patient chez les enfants de 5-14 ans ; chez 9.5% des enfants de 0-4 ans en plus de la carence d'apport, il y avait une augmentation des besoins liés à la croissance ; chez 2% des enfants de 0-4 ans, notre étude a retrouvé 4 cas d'insuffisance de réserves à la naissance. Nos résultats se rapprochent de l'étude américaine d'Anne Skalicky et al [86] qui rapporte 7.8% d'enfants en carence d'apports, 2.6% de malnutrition.

2. Augmentation des besoins :

- Grossesse : surtout s'il s'agit de grossesse gémellaire ou rapprochées ; les besoins sont estimés à 20mg /jour [64]. Dans notre série on note 9,5 % de cas de grossesses répétées et rapprochées.

- Période de croissance surtout s'il s'agit d'une croissance anormalement rapide (prématurité, dysmaturité) ; entre 12mois et l'adolescence, les besoins sont estimés à 10mg/jour ; les besoins augmentent chez la jeune fille en période d'activité génitale et ce d'autant plus que les règles sont abondantes atteignant 15mg/jour [64]. Dans cette série, 9.5 % des patients âgés de 5-14 ans avaient une anémie ; dans 16.7 % des cas, la notion de règles abondantes a été retrouvée

- Production exagérée en hématies (cardiopathies cyanogènes : tétralogie de Fallot, transplantation des gros vaisseaux) : l'hypoxie tissulaire est responsable d'une polyglobulie avec augmentation des besoins en fer pour assurer l'érythropoïèse. [87]

- La "chlorose" des jeunes filles ou anémie essentielle est de plus en plus rare, mais se rencontre encore de nos jours. Elle est liée à l'intrication de plusieurs phénomènes, alimentation plus ou moins équilibrée, période de croissance, règles abondantes. Elle cède au traitement martial.

3. Pertes

A côté des hémorragies cliniquement évidentes, les hémorragies minimales et chroniques peuvent facilement passer inaperçues entraînant à long terme l'épuisement des réserves.

3.1. Causes gynécologiques :

Il peut s'agir de :

- Ménorragies
- Métrorragies
- Menométrorragies.

L'examen gynécologique doit être systématique chez une femme ayant une carence martiale. Eventuellement les examens paracliniques tels que l'échographie pelvienne, le frotté cervico-vaginal, bilan d'hémostase sont très utiles pour le diagnostic étiologique et peuvent retrouver :

❖ Un fibrome :

Tumeur bénigne chez la femme en activité génitale, qui se révèle souvent par des ménorragies, une douleur pelvienne, une infertilité, des avortements spontanés, des manifestations urinaires et digestives entre autres. L'échographie abdominale permet de visualiser le fibrome parfois l'hystérocopie quand celui-ci est endométrial. Le traitement est médical à base de progestatifs le plus souvent ou alors chirurgical quand le fibrome est compliqué (torsion, ménorragies importantes, taille supérieure à 8cm)

❖ Un polype :

C'est une excroissance qui se développe et dépend de l'endomètre ou de l'endocervix qui se manifeste par des ménorragies ou des métrorragies ; il peut être découvert de façon fortuite au cours d'un bilan de stérilité, d'un examen gynécologique. Le diagnostic est fait par échographie parfois hystérocopie et le traitement est chirurgical.

❖ Un cancer :

Il s'agit surtout du cancer du col qui est sur le plan épidémiologique le 2eme cancer chez la femme. Il faut toujours y penser encore plus s'il existe des facteurs de risque (infection à HPV, rapports précoces, bas niveau socio économique). Son dépistage est possible et le pronostic est meilleur quand la prise en charge est faite précocement.

❖ Endométriose :

C'est la présence de tissu endométrial en dehors de l'utérus. Cette pathologie d'origine inconnue se manifeste par des douleurs chroniques, dysménorrhées, dyspareunie, hématurie. Le diagnostic repose actuellement sur l'hystérocopie avec biopsies, la prise en charge thérapeutique peut être médicale basée sur le traitement antalgique et hormonal ou chirurgicale et dans ce cas la chirurgie est conservatrice ou radicale.

❖ Un déséquilibre hormonal :

Il est responsable de métrorragies fonctionnelles qui sont d'origine utérine sans lésions organiques endométriales d'expliquer les saignements. Ces metrorragies sont souvent dues à une insuffisance lutéale et régresse après correction de l'insuffisance. Avant de retenir ce diagnostic, il faut éliminer une cause organique.

❖ Le port du stérilet :

Mal positionné, il peut être à l'origine de saignements par irritation de la muqueuse.

Le fibrome a été retrouvé chez 2.4% de nos patientes; 1 cas de cancer de l'ovaire avec hyperplasie endométriale a été répertorié. Le port de stérilet a été retrouvé et représentait 2.4% des étiologies d'origine gynécologiques. Dans l'étude de Nacoulma et al. [7] le fibrome représente 17% des étiologies gynécologiques. Cette discordance peut s'expliquer par le fait que le fibrome utérin est plus fréquent chez la femme noire.

3.2) Causes digestives

3.2.1) Pathologies néoplasiques :

❖ Cancer du colon:

C'est le cancer digestif le plus fréquent chez l'homme avec le cancer rectal; il survient autour de 60 ans et peut se révéler par des troubles de transit, des rectorragies, des douleurs abdominales, une altération de l'état général .La coloscopie avec biopsies est la clé du diagnostic, le traitement repose la chirurgie parfois associé à la radiothérapie. Les patients ayant des lésions précancéreuses (polypes adénomateux, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin) doivent être rigoureusement surveillés.

❖ Cancer du rectum :

Il touche 2 hommes pour une femme et survient à partir de 45 ans; il peut être symptomatique (rectorragies, syndrome rectal, trouble de transit) ou sous forma latente d'où l'intérêt du toucher rectal lors de l'examen abdominal. Le diagnostic est fait par la rectosigmoidoscopie et le traitement est chirurgicale parfois associé à la radiothérapie.

❖ Cancer gastrique :

C'est un cancer grave et fréquent après 50ans. Les facteurs de risque sont l'alimentation salée, l'infection à hélicobacter pylori et les lésions prédisposantes telles que la maladie de Ménetrier, la maladie de Biermer, la gastrite atrophique et le polype adénomateux. Les signes fonctionnels se résument à des épigastalgies, amaigrissement, anorexie, anémie ; toutes épigastalgies associées à une anémie ferriprive est un cancer gastrique jusqu'à preuve du contraire. La fibroscopie avec biopsies est l'examen clé du diagnostic et la chirurgie est la seule méthode curative de ce cancer.

❖ Cancer œsophagien :

Il représente 13% des cancers digestifs. Des facteurs de risque (alcoolisme et tabagisme, états précancéreux comme le mégaoesophage, endobrachyoesophage, diverticule de l'œsophage) existent ce qui rend possible sa prévention. Dans 90% des cas, la dysphagie est le signe fonctionnel retrouvé, on peut aussi avoir les régurgitations, l'hyper sialorrhée, et à un stade avancé l'amaigrissement, la perforation œsophagienne. La fibroscopie digestive haute avec biopsies permet souvent de poser le diagnostic ; quand elle est normale on a recours au transit œsophagien gastro-intestinal(TOGD).La

prise en charge fait appel à la chirurgie et dans les stades avancés la chimio et la radiothérapie.

Dans notre série, nous avons retrouvé 1 cas de cancer colorectal (0.5%) et 1 cas de cancer gastrique ; 1 cas d'angiodysplasie intestinale a également été retrouvé. Ces résultats sont inférieurs à ceux de plusieurs auteurs notamment à ceux de Gaskell et al. [88] où le cancer colorectal représente 8 % des causes digestives d'anémie ferriprive chez l'homme. Cette différence peut être expliquée par la perte de vue d'une partie de nos malades avant qu'un diagnostic puisse être établi, de plus l'étude de Gaskell concerne des patients âgés.

3.2.2. Pathologies non néoplasiques :

❖ Ulcère gastroduodéal :

C'est une affection chronique évoluant par poussées caractérisée par un cratère ulcéreux susceptible de se compliquer. L'âge moyen de survenue est de 65ans pour l'ulcère gastrique et 55 ans pour l'ulcère duodéal ; les facteurs de risque sont l'infection à hélicobacter pylori, le tabagisme et la prise importante d'AINS. La maladie se manifeste dans sa forme typique par un syndrome ulcéreux et dans sa forme atypique par des épigastralgies atypiques, des dyspepsies, des vomissements et un amaigrissement. L'endoscopie digestive avec biopsies est l'examen clé ; le traitement est bien codifié basé sur les anti sécrétoires et l'éradication de l'hélicobacter pylori.

❖ Diverticulose colique :

C'est la présence de nombreux diverticules (hernie de la muqueuse et de la musculaire muqueuse à travers une déhiscence de la musculature) non compliqués. Dans sa forme compliquée, elle est responsable de douleur de la fosse iliaque gauche, de trouble de transit, de rectorragies, d'émissions glaireuses et de syndrome occlusif. Le diagnostic se fait par coloscopie et ou opacification digestive. Le traitement peut faire appel aux mesures hygiéno-diététiques dans les formes non compliquées, à la chirurgie dans les formes compliquées.

❖ Œsophagite peptidique:

Survient dans le cadre d'un reflux gastro œsophagien. La fibroscopie haute est l'examen clé pour le diagnostic et le suivi. A long terme des complications telles que des sténoses des fistules, des hémorragies peuvent survenir.

❖ Rectocolite ulcéro-hémorragique :

C'est une maladie inflammatoire chronique intestinale idiopathique qui touche le rectum et le colon. L'homme et la femme sont touchés de façon égale, les symptômes digestifs les plus fréquents sont la diarrhée et les rectorragies ; il existe des manifestations extra digestives. Le diagnostic paraclinique repose sur la rectosigmoidoscopie avec colonoscopie et biopsies. Le traitement repose sur la corticothérapie.

❖ Varices œsophagiennes par HTP (hypertension portale):

Survient souvent dans un contexte de cirrhose et de carcinome hépatocellulaire. Dans ce cas, l'endoscopie a un intérêt diagnostique et même thérapeutique

❖ Hémorroïdes :

Ce sont des dilatations des veines situées dans la sous muqueuse du canal anal qui jouent un rôle physiologique dans la continence. Les hémorroïdes peuvent être asymptomatiques ou compliquées par des rectorragies, douleur anale, sensation de boule.

Avant de retenir ce diagnostic devant une anémie il est impératif d'éliminer une pathologie néoplasique, c'est donc un diagnostic d'élimination.

- ❖ Hernie hiatale surtout chez le nourrisson
- ❖ Prise d'AINS qui peut être responsable d'un ulcère gastrique
- ❖ Parasitoses digestives :

Il s'agit le plus souvent de la trichocéphalose, l'ankylostomose, qui sont responsables de saignements chroniques.

-La trichocéphalose est une nématode strictement humaine siégeant au niveau du caecum souvent asymptomatique mais qui en cas de contamination massive peut donner des diarrhées, vomissements, un prolapsus rectal et une anémie par saignement de la muqueuse.

-L'ankylostomose est une larve qui pénètre par voie transcutanée, se fixe au niveau de la muqueuse duodénale et est responsable de saignement occulte. L'examen coproparasitologique des selles permet de faire le diagnostic en mettant en évidence les parasites sous forme de larves ou d'œufs.

Dans cette étude, nous avons retrouvé 7% de cas d'ulcère gastro-duodénaux dont 2.8% étaient des hommes et 4.3 % des femmes, 1.5% de cas d'hernies hiatales et d'hémorroïdes ; 1% de gastrite à AINS et de saignements de varices œsophagiennes soit pour chacune de ces étiologies. Ces résultats sont inférieurs à ceux de Nacoulma et al. [7]. Cette différence peut s'expliquer d'une part le fait que cette étude inclus des patients hospitalisés qui ont bénéficié des examens paracliniques à but étiologique au cours de leur hospitalisation. Dans cette série le suivi se faisait en consultation, la recherche étiologique n'était pas toujours possible du fait des moyens souvent limités de nos patients.

Tableau XI : Répartition des pourcentages des différentes causes de saignements chroniques dans différentes séries

Causes	Pourcentage(%)		
	Gaskell et al. [88]	Nacoulma et al. [7]	Notre série
Ulcère gastro duodenal	26	12.2	7
Hémorroïdes	6	12.2	1.5
Parasitoses	-	19.6	0.5
Hernie hiatale	-	4.9	1.5
Inconnues	16	-	29.1

3.3. Autres :

❖ La maladie de Willebrand :

Des pathologies non gynécologiques peuvent être à l'origine de saignements gynécologiques, il s'agit des troubles de l'hémostase constitutionnel notamment la maladie de Willebrand ; elle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur Willebrand (vWF), protéine qui joue un rôle majeur à la fois dans les interactions des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée (hémostase primaire) et dans le transport du Facteur VIII plasmatique. Elle se manifeste par des hémorragies de muqueuse qui sont importante après avulsion dentaire, un acte chirurgical ou un traumatisme. Son diagnostic peut être difficile et est basé sur le dosage immunologique du facteur Willebrand

❖ Maladie de Rendu-Osler :

C'est une affection autosomique dominante à pénétrance quasi complète et à expressivité variable. Le diagnostic est évoqué devant :

-Des épistaxis spontanées répétées irrégulières apparaissant dès l'enfance ou l'adolescence ; chez 3 sujets /4 avant 20 ans [89]

-Des télangiectasies apparaissant progressivement par efflorescence sur le visage (pommettes, lèvres surtout inférieure) les muqueuses et les extrémités.

-Des complications avant tout hépatique, digestive et pulmonaire : télangiectasies multiples pouvant entraîner des hémorragies, dolichoartère hépatique et dilatation artério veineuse progressive, fistules artério veineuses pulmonaires. D'autres complications peuvent survenir notamment ophtalmologiques, nerveuses autonomes, urinaires. La maladie peut être bénigne restant ainsi asymptomatique ou peut évoluer vers la répétition des épistaxis avec l'installation d'une anémie ferriprive par déperdition sanguine.

Aucun diagnostic biologique spécifique n'existe et pour les personnes à risque un conseil génétique est recommandé. Le traitement est symptomatique et la surveillance est clinique, biologique et radiologique.



Figure 13: Télangiectasies de la langue [90]

❖ Syndrome pneumo-rénal de Goodpasture :

C'est une affection auto-immunitaire avec syndrome hémorragique alvéolaire et/ou insuffisance rénale aigüe par glomérulonéphrite extra capillaire. Elle est caractérisée par la présence d'auto anticorps circulants qui se fixent sur les membranes basales glomérulaires et alvéolaires sous forme de dépôts linéaires et continus. Les manifestations cliniques pulmonaires sont les hémoptysies peu abondantes mais récidivantes, la toux et la dyspnée d'installation progressive, des douleurs thoraciques parfois associée à une fièvre et des râles crépitants. Sur le plan paraclinique la radiologie thoracique le plus souvent des infiltrats bilatéraux de densité variable (du verre dépoli au poumon blanc) ; le lavage broncho-alvéolaire ramène un liquide trouble rosé ou rouge riche en hématies. Sur le plan extra-pulmonaire il ya des signes rénaux tels que l'hématurie microscopique, la protéinurie, l'insuffisance rénale aigüe pouvant nécessiter une dialyse ; des arthrites, myalgies et purpura vasculaire [91].

Les examens nécessaires au diagnostic sont la recherche d'anticorps anti MBG (membrane basale glomérulaire) et la biopsie rénale avec étude en immunofluorescence. La prise en charge fait appel au traitement symptomatique des insuffisances rénale et respiratoire, à la corticothérapie aux échanges plasmatiques, l'éviction du tabac est fortement conseillée.

❖ Hémosidérose pulmonaire

Pathologie d'étiopathogénie inconnue, l'hémosidérose pulmonaire touche l'enfant et l'adulte surtout le sujet masculin. Sur le plan clinique la symptomatologie est variable : hémoptysies aiguës foudroyantes ou minimales, toux chronique, dyspnée, asthénie ou anémie asymptomatique. Il existe 2 phases :

- une phase aiguë correspondant à l'épisode de l'hémorragie intra alvéolaire et se manifeste par une toux, dyspnée, hémoptysie et parfois insuffisance respiratoire
- une phase résolutive avec régression progressive des signes précédant avec ou sans traitement.

Le meilleur examen diagnostique est la bronchoscopie avec lavage bronchiolo-alvéolaire qui met en évidence de nombreux sidérophages éléments spécifiques du diagnostic. Le traitement repose sur la corticothérapie au long court.

❖ Syndrome de Lathénie de Ferjol :

Le syndrome de Lathénie de Ferjol correspond à une anémie ferriprive volontairement provoquée par des auto spoliations sanguines répétées et dissimulées, associée à des troubles de la personnalité. C'est une maladie rare. Une cinquantaine de cas a été rapportée en Europe, aux États-Unis et au Japon [93], essentiellement chez des femmes âgées de 20 à 43 ans. Leur profession a souvent un rapport avec la médecine : il s'agit dans la majorité des cas d'infirmières, religieuses ou laïques, d'aides-soignantes, de laborantines, parfois de médecins. Ces femmes sont souvent célibataires ou lorsqu'elles sont mariées, leur mariage est un échec. Il y a souvent un événement traumatisant dans l'enfance : un deuil [94] , un viol, un inceste [95]. Ces événements souvent méconnus peuvent orienter précocement vers le diagnostic. Ces malades peuvent avoir des troubles de la personnalité marqués par une inhibition affective et une tendance masochiste. Les hémorragies provoquées sont très variées et souvent ingénieusement dissimulées. Elles sont habituellement contrôlées : le malade décide

de l'intensité du saignement. Elles peuvent aussi mettre en jeu le pronostic vital de façon immédiate lorsque le malade est sous l'emprise d'une pulsion de mort [96].

Bien que ferriprive, cette anémie ne répond pas souvent au traitement martial. La prise en charge psychiatrique de ces patients semble indispensable mais elle est très difficile. Le pronostic est sévère, marqué par la survenue de suicides ou de décès accidentels par hémorragies.

Dans notre étude, nous avons relevé 3 cas de dons de sang répété soit 1.5%, 1 cas d'épistaxis à répétition et 1 cas de maladie de Willebrand soit 0.5% pour chacune de ces étiologies. Ces résultats sont concordants avec ceux de Nacoulma et al. [7]

4. Malabsorption :

4.1) Maladie cœliaque :

La maladie cœliaque est également appelée sprue et entéropathie au gluten. C'est une anomalie génétique avec hypersensibilité digestive au gluten liée à une anomalie de l'immunité cellulaire qui, dès la naissance, provoque une intolérance au gluten, une protéine contenue dans le blé, le seigle et l'orge. Elle a deux pics de fréquence avec une révélation soit dans l'enfance ou à l'âge adulte le plus souvent entre 20 et 40 ans et est 2 à 3 fois plus fréquente chez la femme [115].

La consommation d'aliments contenant du gluten cause des atrophies villositaires dans l'intestin grêle. La maladie cœliaque se manifeste habituellement pendant l'enfance par des symptômes tels qu'une croissance inadéquate, des selles volumineuses, une distension abdominale, des épisodes d'irritabilité et des périodes de faiblesse. Ces indices de malnutrition sont dus au fait que l'intestin absorbe mal les aliments. Chez le nourrisson, la maladie peut se manifester par une cassure de la courbe de croissance et simuler une malnutrition d'où l'importance de l'enquête diététique. On établit un diagnostic en identifiant les atrophies villositaires et l'inflammation par le biais d'une endoscopie qui permet de prélever des biopsies de l'intestin grêle mais aussi sur la recherche des auto anticorps anti gliadine, anti endomysium et parfois anti transglutaminase type Ig A. Le traitement repose sur le régime sans gluten.

4.2. Parasitoses digestives :

A l'échelle planétaire c'est l'une des principales causes de carence chez les sujets ont un faible apport martial. Il s'agit de l'ankylostomiase, l'anguillulose, la giardiose, la schistosomiase. La giardiose est très souvent responsable de malabsorption avec diarrhées chroniques pouvant aller jusqu'à la dénutrition ; parfois elle se résume à une dyspepsie isolée. Le traitement de toutes ces parasitoses reposent sur les règles d'hygiène et les anthelminthiques (flubendazole, mebendazole, albendazole, tiabendazole, pamoate de pyrantel)

Dans notre série nous notons, 1% de cas de diarrhées chroniques et 1 cas de parasitose intestinale. Nos résultats sont inférieurs à ceux de Kouria et al [3] qui rapporte 7% de parasitoses liées à l'anémie. Cette différence peut s'expliquer par le fait que dans leur étude, l'examen parasitologique était fait de façon systématique ce qui n'était pas le cas dans notre série.

4. 3. Géophagie :

C'est la consommation volontaire de la terre ; elle rentre dans le cadre du syndrome de PICA qui est un trouble de conduite alimentaire caractérisé par l'ingestion de substances non nutritives pendant au moins un mois selon le DSM VI [95]._Sa prévalence est très variable selon les pays, les continents et les habitudes alimentaires. Sa prévalence est élevée en Afrique surtout au sein de la population féminine et des jeunes enfants. Une étude faite au Sénégal sur l'anémie parmi des enfants de 4 à 14 ans a montré que les causes de l'anémie étaient dominées par la géophagie (75% de la population étudiée) [96]. Il existe des facteurs de risque : Grossesse allaitement, enfant < 5 ans, puberté, enfant malnutri, pauvreté, origine africaine.

Le lien entre l'anémie et géophagie est clairement établi cependant on ne sait toujours pas si l'anémie est une conséquence ou une cause de la géophagie .En effet, d'une part des recherches montrent que la terre a un pouvoir chélateur du fer alimentaire [97] ; des études utilisant du fer radioactif ont montré une diminution de l'absorption digestive du fer en cas d'ingestion d'argile [98]. D'autre part, la géophagie diminue voir disparaît avec le traitement martial [99] suggérant ainsi que la géophagie est une conséquence de la carence martial ; des auteurs suggèrent un dysfonctionnement des neurotransmetteurs monoaminergiques provoqué par le déficit

en fer [100]. En plus de l'anémie, la géophagie favorise l'infestation parasitaire surtout chez les enfants, celle-ci étant elle-même une cause d'anémie ferriprive [1]. Dans le cadre d'une prévention, une éducation nutritionnelle est nécessaire pour endiguer ce phénomène.

Dans cette étude, on note 15 cas de géophagie par consommation d'argile, dont 4.3% sont des femmes, 2% des enfants de 0-4 ans et 1% des enfants âgés de 4-15 ans. Ces résultats sont inférieurs à l'étude tunisienne de Karoui et al [3] qui apporte une fréquence de 30.8% chez la femme et à celle de MG. Sall [64] qui rapporte une fréquence de 77% chez des enfants de 4-14 ans. Ceci peut s'expliquer par le fait que la géophagie est une habitude alimentaire plus fréquente en Afrique noire ; d'autre part, l'étude de Karoui et al [3] portait sur un échantillon plus important.

4.4. Allergie aux protéines de lait de vache : [56]

C'est l'allergie alimentaire la plus fréquente de l'enfant, pathologie du nourrisson entre au-delà de 18-24 mois. Elle est favorisée par le déficit immunitaire, les agressions infectieuses, le terrain d'atopie familiale. Les manifestations cliniques de l'APLV peuvent être immédiates (allergies cutanée, respiratoire, digestive voire choc anaphylactique), en quelques heures ou jours (colite hémorragique, gastroduodénite hémorragique), ou alors tardive (diarrhées chroniques et malabsorption, dénutrition). Le diagnostic est fait par le test d'exclusion/provocation (3 tests sont nécessaires) et le traitement est basé sur l'exclusion des PLV jusqu'à l'âge de 2 ans voire plus.

4.5. Résection digestive :

Elle est responsable d'un défaut d'absorption de fer plus ou moins important selon la longueur et la nature du segment digestif résecté.

Devant une malabsorption et selon l'étiologie suspectée, l'examen cyto-bactériologique des selles, la biopsie jéjunale ou le test d'exclusion-provocation dans l'APLV (allergie aux protéines de lait de vache) permettent de poser le diagnostic.

Les étiologies des anémies sidéropéniques sont donc variées mais selon l'âge, certaines causes prédominent d'emblée. Ainsi, chez l'adolescent et les femmes en période d'activité génitale, il est fréquent de retrouver un déficit dû à un apport insuffisant en fer par rapport aux besoins. Chez l'homme adulte et la femme ménopausée, on doit plus penser à un saignement pathologique, au niveau digestif chez

l'homme et génitale chez la femme alors que chez l'enfant il s'agit surtout d'une carence en apport. Quand aux nourrissons, la carence est souvent liée au faible poids de naissance ou à la nutrition par le lait de vache entier non suivie d'une supplémentation.

VII- PRISE EN CHARGE :

1. Objectifs :

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont la correction de l'anémie et reconstitution des réserves en fer ainsi que le traitement étiologique

2. Les moyens:

2.1) Le traitement martial :

Instauré dès que la carence martiale est prouvée il repose sur l'apport de fer soit par voie orale sous forme de sels de fer ou intra veineuse.

❖ Les sels de fer :

Il existe plusieurs formes :

-En comprimés :

- * Fumarate ferreux (fumafer*) :66mg/cp de fer
- *Sulfate ferreux (tardyféron*) :80mg/cp avec vitamine C associé
- *Sulfate ferreux (ferrograd*) :105mg/cp avec vitamine C

-En sirop :

- *Heptogluconate ferreux (fumafer*) :33mg de fer pour 1 cl
- * Feredetate de sodium (Ferrostrane*) :33mg pour 1 cl
- * Férédate de fer (ferrum*) :50mg/ cuillère à café

-En ampoule :

- *Chlorure ferreux (fer UCB*) :50mg de fer/ampoule + vitamine C
- *Gluconate ferreux (Tot'hama*) :50mg/ampoule + oligoéléments (Mg, Cu)

Ils sont administrés à raison de 200-250mg/jour chez l'adulte et chez l'enfant à raison de 3-6mg/kg/jour pendant 4mois au moins [72]. La prise se fait au décours des repas pour améliorer la tolérance digestive et le patient doit être informé quant aux effets secondaires qui peuvent être pris à tort pour autre chose .La prescription

concomitante de vit C augmente l'absorption du fer mais n'est pas décisive en pratique clinique.

❖ Fer par voie injectable:

Les indications de cette voie sont : une malabsorption digestive, des pertes sanguines non contrôlables, une intolérance ou une non adhésion au traitement par voie orale, des troubles psychiatriques, en post opératoire immédiat [101,102]. Dans ces cas, la voie veineuse (venofer*) est une bonne alternative ; la voie intra musculaire (maltofer*, jectofer*) n'est pas recommandée car la résorption n'est pas bonne et l'injection douloureuse et peut laisser une pigmentation durable au point d'injection. Une ampoule de 5mg comprend 100mg de fer à diluer dans 100ml de sérum salé isotonique en perfusion de 15mn sans dépasser 300mg par perfusion.

Dans notre série, 96% des patients ont reçu un traitement martial par voie orale, 4% ont reçu du fer par voie parentérale.

Les effets secondaires du traitement martial par voie orale sont les brûlures d'estomac, la constipation, les diarrhées, les nausées, les vomissements et les selles noires. Ces effets doivent être recherchés, parfois ils sont responsable de l'arrêt du traitement et donc de rechute. Le patient doit donc être informé de ces effets secondaires.

❖ Le fer liposomal :

Récemment commercialisé au Maroc sous le nom de SiderAL*, le fer liposomal représente une approche rationnelle et innovante dans la supplémentation en fer. Il s'agit du fer sous forme de liposome, structure lipidique sphérique ayant la propriété de capter des molécules afin de les délivrer de façon ciblée dans l'organisme (voir figure13). L'intérêt de cette forme réside dans le fait que l'absorption du fer est plus importante ; en effet, le fer liposomal résiste à l'acidité gastrique ce qui augmente la quantité de fer absorbée au niveau intestinale augmentant ainsi le taux de ferritine et d'hémoglobine ; sa concentration plasmatique est maximale après deux heures d'ingestion. De plus, les effets secondaires (constipation, brûlures d'estomac, coloration des selles) sont moins importants [113]. La molécule la plus utilisée est le pyrophosphate ferrique, elle est prescrite à raison de 14 mg /jour ; chez la femme enceinte, elle est donnée à raison de 28mg /semaine soit 2 comprimés par semaine.

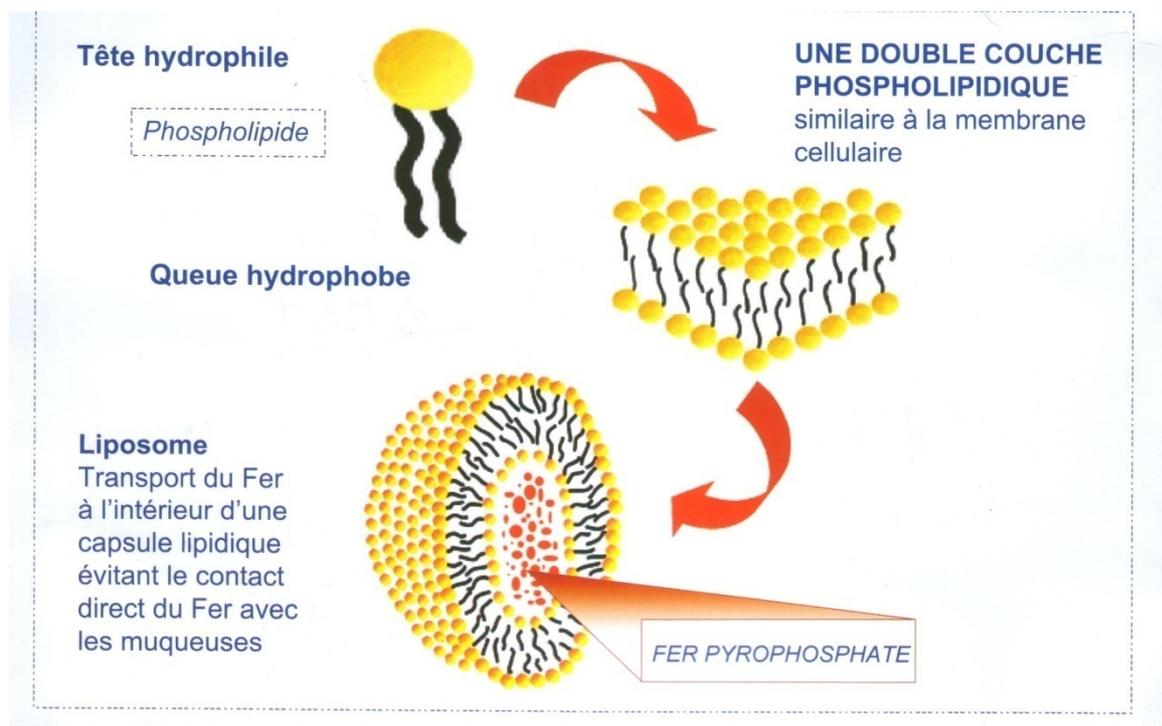


Figure13 :Structure du fer liposomal

2.2) La transfusion sanguine :

Elles ne sont pas souvent nécessaires dans les anémies ferriprives et on y a recours si on a une anémie est très mal tolérée, une comorbidité cardiaque sévère, une chirurgie d'urgence. Les effets secondaires doivent être connus : Infections, réactions allergiques, hyper volémie, surcharge en fer, hémolyse par incompatibilité. Elles sont pratiquées habituellement lorsque le taux d'hb est < à 8g / dl mais ce seuil est largement modulable selon les caractéristiques propres à chaque malade. La quantité de sang à transfuser en millilitres est calculée selon le poids et l'hémoglobine du patient selon la formule : $(Hb \text{ idéale} - Hb \text{ réelle}) \times 3 \times \text{poids (kg)}$. Un concentré érythrocytaire de 280ml contient 200mg de fer [58]. Dans cette étude 6.7% des patients ont bénéficié d'une transfusion de culots globulaires.

2.3) Agents stimulant l'érythropoïèse :

Ils n'ont aucune indication en cas de carence martiale mais peuvent permettre en association au traitement martial, lorsque le seuil de tolérance clinique est dépassé et

dans certaines situations particulières (acte chirurgical, patient refusant la transfusion sanguine) [64]

3. Cas particulier : IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia)

C'est une nouvelle entité de découverte récente de fréquence sous estimée par les cliniciens. Ce type d'anémie résistante au traitement par voie orale est due à une mutation du gène de la matriptase 2 (aussi appelée TMPRSS6) [103]. Cette protéine a pour action physiologique de cliver l'hémojuvéline membranaire (qui joue un rôle essentiel dans l'activation de la voie BMP/SMAD) conduisant à une baisse de synthèse de l'hepcidine. Lorsque la matriptase 2 est mutée, l'hémojuvéline n'est plus clivée et il s'en suit une hyperproduction d'hepcidine, à l'origine d'une anémie qui est alors réfractaire à la supplémentation orale en fer. Selon une étude faite en 2009 sur 3 patients atteints d'une anémie résistante au traitement martial par voie orale [104], d'autres mutations pourraient être impliquées au mécanisme de malabsorption du fer par anomalie du couple hepcidine-ferroportine apportant des diagnostics étiologiques proches de l'IRIDA. En effet, la recherche de la mutation du gène TMPRSS6 s'est avérée négative chez 2 patients ; bien que n'étant pas concluant, les résultats de cette étude semblent montrer que les recherches sur l'hepcidine et ce type d'anémie peuvent apporter des réponses qui pourront améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des IRIDA et par la même occasion limiter les dépenses socioéconomiques. Actuellement, le traitement martial par voie intraveineuse proposée de façon précoce et systématique donne une réponse partielle.

4. Evolution sous traitement :

4.1. Normalisation de l'hémogramme

L'évolution sous traitement est marquée au 10ème jour et parfois dès le 7ème jour par la crise réticulocytaire à l'hémogramme, l'augmentation de l'hémoglobine de 0.1g/dl/jour et la correction progressive des paramètres de l'hémoglobine. La correction de la ferritinémie marque la fin du traitement qui dure 4 mois [72].

Le suivi à court terme a été possible chez 65.8% des patients de notre échantillon ; chez 57.2% d'entre eux, l'évolution a été favorable avec une normalisation de l'hémogramme au bout de 143 jours avec des extrêmes allant de 112-217 jours. Ce

chiffre est supérieur à l'étude d'I. Diagne et al. [12] qui rapporte une normalisation au bout de 90 jours dans sa série. Cette différence peut s'expliquer par une mauvaise compliance au traitement après disparition des signes physiques.

4.2. Absence d'amélioration :

Devant l'échec d'un traitement martial on doit penser à la persistance de l'étiologie une malabsorption du traitement per os, une non observance ou mauvaise observance du traitement

Dans 21 cas, soit 10%, l'évolution n'a pas été favorable avec persistance de la microcytose. Les causes de cette non amélioration étaient dans 38% des cas due à l'association à un trait thalassémique, dans 19% des cas une mauvaise observance du traitement, dans 19% également une persistance de l'étiologie, dans 14% un sous dosage du fer et dans 10% une malabsorption. Les auteurs s'accordent sur le fait que l'absence d'amélioration est souvent due à la persistance d'une étiologie ou la mauvaise observance du traitement à cause de ces effets secondaires parfois mal tolérés. En plus des causes d'échec au traitement martial déjà cités, il existe une nouvelle entité qui peut expliquer les anémies qui reste réfractaire au traitement martial notamment par voie orale : Ce sont les IRIDA [103]

4.3. Récidive

Concernant la récidive, on a noté soit 2.8% dans notre population au bout de 11 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 5-16 mois. Nous n'avons pas pu comparer ce résultat à d'autres séries vu l'absence de publications à la limite de notre recherche

IIX. PREVENTION:

Elle doit être systématique dans une certaine tranche de la population :

- Les femmes enceintes dès le 4eme mois de grossesse ; la supplémentation doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement. Si la cure a démarré à la fin de la grossesse, poursuivre le traitement pendant les premiers mois d'allaitement. Si la femme n'a pas bénéficié du fer pendant la grossesse, il faut penser à combler le déficit pendant la période de l'allaitement [105]

- Les femmes allaitantes comme souligné plus haut

- Les nourrissons surtout les prématurés et les jumeaux et les petits enfants: Surtout entre 6-30 mois âge ou la prévalence est plus élevée.

- Les personnes sous régime notamment quand celui ci est déséquilibré

Il existe une stratégie de prévention et de lutte contre l'anémie ferriprive au Maroc.

1. Stratégie au Maroc :

1.1. Objectif :

Le programme national de lutte contre les troubles dus aux carences en micronutriments vise à prévenir l'anémie mais aussi à administrer une quantité de fer suffisante pour assurer un développement optimal pendant les périodes critiques

Le but est de pouvoir diminuer d'un tiers le nombre d'anémies ferriprives par rapport à son niveau de 2000 d'ici à 2015 [2]

1.2) Les moyens :

Les bases de cette stratégie sont nombreuses :

❖ La supplémentation en fer :

Elle se fait sous forme de sulfate ferreux qui doit couvrir les besoins en fer au sein de la population cible en respectant le seuil de toxicité du fer et en surveillant les effets secondaires. A titre d'exemple chez la femme enceinte les besoins sont estimés à 12.5mg de fer absorbable et généralement l'acide folique est associé à cette prescription. La supplémentation sous forme de comprimés doit être évitée chez les enfants car elle peut être responsable d'effets indésirables graves ,c'est ce qu'à monter une étude de l'OMS faite à Zanzibar(Tanzanie) mais aussi au Népal ou l'essai effectué entre des enfants qui prenaient du fer et de l'acide folique et ceux qui prenaient un placebo n'a pas montré une différence dans la mortalité et l'incidence des infections courantes chez ces enfants d'où le choix de l'enrichissement des aliments qui, lui a fait ces preuves dans certains pays comme nous allons le voir[106].

❖ L'enrichissement des aliments

C'est une stratégie très utilisée au sein des populations où l'anémie sideropénique est un problème de santé majeur. Son avantage principal est qu'il permet de toucher une large partie de la population et ce, à faible coût. Son inconvénient est que le fer ajouté est soumis aux mêmes limitations de l'absorption que le fer de la ration habituelle : si la ration est à base exclusive de céréales et de légumineuses, le pourcentage d'absorption du fer ajouté est faible sauf pour une forme de fer appelé fer EDTA qui a une réactivité minimale avec l'aliment avec une biodisponibilité maximale. Cette méthode n'est pas une entreprise facile encore plus dans des pays comme le Maroc où la présence de phytanes et de polyphénols dans les céréales (qui sont très consommés) réduisent l'efficacité des produits d'enrichissement ferreux. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de recenser les aliments se prêtant mieux à l'enrichissement. Parmi ces aliments les produits céréaliers, les condiments, le sel, le sucre les boissons et les aliments des enfants constituent des véhicules importants. Cependant l'infrastructure de production et de distribution alimentaire ainsi que l'application et la supervision des additifs ne doivent changer ni le gout ni l'apparence des aliments et doivent être biodisponibles. Les additifs pouvant être utilisés sont le sulfate ferreux, le citrate ferreux, le chlore ferrique, l'orthophosphate ferrique. Au Maroc, la forme choisie est le fer élémentaire électrolytique par kilogramme de farine, ce fer est incorporé à un mélange comprenant les vitamines B1, B2 et acide folique. Cet enrichissement de farine en fer a été réalisé selon un référentiel technique élaboré par un Comité Technique national respectant un processus d'enrichissement aux normes internationales. Cette stratégie constitue aussi l'un pilier du projet GAIN au Maroc (Global Alliance for Improved Nutrition) depuis 2003 qui soutient également 15 plans nationaux de fortication alimentaire à travers le monde [107]. Plusieurs pays ont adopté cette stratégie (tableau 3)

Tableau 3 : Pays pratiquant l'enrichissement de la farine par le fer [108]

Pays	Quantité de farine à rajouter (mg /kg)	Pays	Quantité de farine à rajouter (mg /kg)
Arabie Saoudite	>36 ,3	Indonésie	60
Bahreïn	>36,3	Nicaragua	60
Bolivie	60 ; 3	Nigéria	28,9-36 ; 7
Canada	44	Panama	60
Chili	30	Paraguay	45
Costa Rica	60	Pérou	30
Colombie	44	Rep.Dominicaine	60
Danemark	30	Royaume Uni	>16 ; 5
El Salvador	55	Suède	11
Equateur	55	Suisse	26 ,4
Etats Unis	44,15	Trinidad et Tobago	16, 4-36,4
Guatemala	55-65	Vénézuéla	20

❖ La modification des habitudes alimentaires :

Elle consiste en une modification de l'alimentation, diminuer la consommation de thé et augmenter la consommation d'aliments riche en acide ascorbique (agrumes, poivrons) un facteur favorisant l'absorption du fer lors des principaux repas. D'autres consistent à éviter la consommation de lait, fromage lors des principaux repas car les aliments riches en protéine empêchent l'absorption du fer alimentaire et thérapeutique. La consommation de produits à base de céréales plus raffinées est à encourager .Dans ce cas, l'apport des fibres alimentaires essentielles doit être accompli par la consommation de légumes et de fruits frais.

❖ L'information la communication et l'éducation nutritionnelle :

Il s'agit d'informer le public sur les aliments riches en fer et encourager leur consommation. Pour se faire, des mesures pratiques consistent à encourager l'implantation des jardins familiaux, des potagers domestiques et à introduire le petit élevage surtout à la campagne où l'accès à ces produits est plus difficile.

En plus de ces mesures, les bonnes pratiques d'hygiène et le contrôle régulier des maladies parasitaires surtout en zone tropicale sont autant d'éléments qui peuvent permettre de lutter efficacement contre le problème que constituent les anémies ferriprives. La réduction de la durée et de la sévérité des infections améliore le statut martial même avec un apport réduit en fer. Une cure de déparasitage sera prescrite à toute personne présentant des signes de parasitose intestinale. Une attention doit être également accordée à toutes les mesures de santé, à l'allaitement au sein, à l'immunisation et au planning familial. Ces mesures constituent un appui nécessaire pour les autres méthodes.

1.3) Les résultats :

Les résultats de toutes ces mesures préventives notamment l'enrichissement des aliments sont visibles à long terme et varient selon le contexte économique et social. Au Maroc, l'enrichissement des aliments semble donner de bons résultats. Selon une étude réalisée entre 2006 et 2008 en quatre étapes, au sein d'une population d'âge préscolaire, une diminution de la prévalence de l'anémie a été observée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. En effet, le premier passage en juin 2006 a noté une prévalence de 47,8% ; au deuxième celle-ci était de 38,4% (décembre 2006-janvier 2007), lors du troisième en décembre 2007 de 37,5% et au dernier passage cette prévalence était de 29,9% [109].

2. Stratégies dans le reste du monde :

Aux Etats-Unis, la stratégie s'est basée depuis plus de 50 ans sur l'enrichissement des aliments notamment l'enrichissement ferreux des céréales, de produits de boulangerie et de laits industriels pour les enfants ce qui a quasiment éliminé le problème de carence en fer dans [1]. En ce qui concerne la supplémentation orale, elle n'est pas recommandée chez les femmes enceintes non anémiques et les

enfants asymptomatiques entre 6-12 mois. Selon la USPSTF (US Preventive Service Task Force), la supplémentation en fer chez des personnes qui n'ont pas de carence serait responsable d'effets secondaires avec des symptômes gastro intestinaux, selon cette même source les bénéfices d'une supplémentation chez les enfants de 6-12mois non anémiés ne sont pas considérables [9].

L'Inde a opté pour l'enrichissement du sel avec succès [110] puisque des résultats intéressants ont été obtenus (amélioration des niveaux d'hémoglobine et réduction de l'incidence de l'anémie) suite à la consommation, pendant une période de 18 mois, de sel enrichi par un mélange de sulfate de fer, d'acide orthophosphorique et de sulfate acide de Sodium. Toutefois, le prix élevé de ce sel et la difficulté de mettre au point la formulation de l'additif ont constitué un sérieux obstacle à la réussite totale de ce programme.

Dans les pays de forte endémie palustre, la lutte contre les maladies infectieuses et le paludisme au moyen de moustiquaires imprégnées d'insecticide et d'interventions antivectorielles, ainsi que le traitement des épisodes de paludisme au moyen d'antipaludiques efficaces sont des éléments cruciaux des soins de santé et, à ce titre, doivent être institués, de même que la promotion de l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de six mois, suivi d'une alimentation de complément de grande qualité [111,112]. Le contrôle des parasitoses est un autre moyen de prévention qui devrait bénéficier en premier lieu aux enfants d'âge préscolaire. Il repose sur le déparasitage répété par antihelminthiques et sur la mise en œuvre d'une série de mesures d'hygiène et d'éducation visant à éviter la réinfestation.

La supplémentation martiale universelle pour les enfants de moins de deux ans n'est pas recommandée dans les zones d'endémie palustre. Il se peut cependant que la thérapeutique martiale ait un impact positif important sur la survie de l'enfant à condition qu'elle soit destinée aux enfants carencés en fer et que le paludisme et les infections bactériennes à l'origine de ses complications soient correctement traités. Le dépistage préalable de la carence martiale est un élément indispensable de toute intervention de ce type [106].

Dans d'autres pays comme le Brésil et le Sri Lanka, l'enrichissement de farine en fer n'a pas donné de bons résultats après deux ans d'essai. Ceci peut être expliqué par la forme de fer utilisé pour l'enrichissement ou par la faible prévalence de l'anémie

comme c'est le cas au Sri Lanka ou la faible consommation de farine en ce qui concerne le Brésil [106].

Dans les pays en voie de développement, des mesures telles que l'enrichissement des aliments en fer et la diversification alimentaire se heurtent souvent à la faible accessibilité des populations pour la plupart démunie à ces produits et aux habitudes alimentaires acquises d'où les résultats médiocres parfois observés ; néanmoins cette stratégie reste intéressante aux vues des résultats observés dans certains pays notamment ceux du nord. Son succès passe par l'adaptation de l'enrichissement aux habitudes alimentaires, au choix judicieux de la forme du fer utilisé entre autres.

CONCLUSION

L'anémie ferriprive est une affection extrêmement fréquente, liée le plus souvent au niveau socio économique défavorable au sein des populations de pays pauvres.

Au Maroc comme dans la majorité des pays elle touche surtout les femmes en âge de procréer et les enfants en bas âge.

La carence en fer a des conséquences importantes tant sur le plan social, économique, qu'intellectuel.

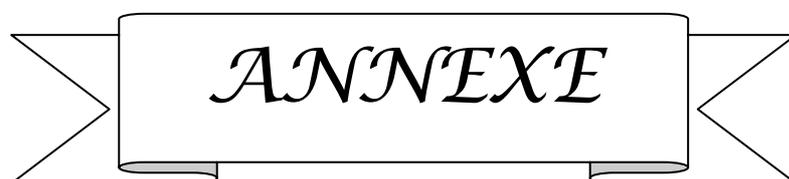
Le diagnostic clinique de l'anémie est simple ; il est nécessaire d'explorer le métabolisme du fer avant tout traitement martial et surtout de trouver une étiologie.

Les étiologies sont dominées chez l'homme par les causes digestives tandis que chez la femme ce sont les causes gynécologiques. Chez l'enfant, c'est l'augmentation des besoins et la carence en apports qui sont le plus souvent en cause.

Le traitement est facile mais long nécessitant une bonne observance pour un bon résultat thérapeutique.

Les découvertes récentes sur le métabolisme du fer offre de nouveaux espoirs quant à la prise en charge de l'anémie ferriprive mais aussi de toutes les pathologies liées à un trouble du métabolisme du fer.

Plusieurs stratégies de prévention existent pour lutter contre ce problème de santé publique ; celles doivent être adaptées au contexte social, économique, aux habitudes alimentaires et surtout aux populations pour de meilleurs résultats. Une bonne stratégie de prévention peut, à moyen et long terme permettre la réduction significative de la fréquence de la carence en fer et donc de ses conséquences comme observé dans plusieurs pays.



ANNEXE

Résultats des examens

-Hémogramme :

HB : VGM : TCMH :
PLQ : GB : PNN :

-Ferritinémie :.....

-CTF :.....

-Fer :.....

-Précisez le résultat des autres examens faits :.....

III/DIAGNOSTIC ETIOLOGIQUE :

L'enquête étiologique a-t-elle été menée ?

Oui Non

Si oui, les éléments retrouvés :

A/A l'anamnèse :

Grossesse	Ménorragies
Géophagie	Métrorragies
Dons de sang	Ulcères gastrique
Période de croissance	Prise d'AINS
Malnutrition	Résection chirurgicale
Hématémèse	Moeléna
Antécédents de néo digestif	Troubles du transit

Une enquête diététique a-t-elle été menée ?

Oui Non

Si oui les éléments retrouvés :

Géophagie

Une alimentation pauvre en protéine animale

Précisez la consommation/sem.....

Une alimentation pauvre en légumes ?

Précisez combien de fois/sem.....

Une alimentation pauvre en fruits secs

Précisez la consommation /sem.....

Une consommation de thé

Combien de tasses/jour.....

Autres :précisez.....

B/Examen clinique :

L'examen clinique a-t-il été réalisé ?

Oui non

Si oui qu'a-t-il retrouvé ?

Signes de dénutrition	SPM
Chloasma	HPM
Circulation collatérale	Masse abdominale ou abdomino

pelvienne

Saignement digestif

Saignement vaginal

Autres :précisez.....

C/Paraclinique :

Des examens para cliniques ont t'ils été effectués ?

Oui non

Si oui ,lesquels ?

Fibroscopie digestive

Résultats.....

Echographie abdominale ou pelvienne

Résultats.....

Bilan biologique : précisez

Résultats

Autres :précisez.....

Une étiologie a-t-elle été retrouvée ?

IV/PRISE EN CHARGE :

Quel traitement a été proposé ?

Fer par voie orale

fer par voie veineuse

quel était la dose ?

Adulte : 200 à 205mg/jr

<200mg/jr

sup à 250mg/jr

Enfant : 6-8mg/kg/jr

<6mg/kg/jr

sup à 8mg/kg/jr

L'anémie a-t-elle nécessité une transfusion ?

Si oui combien de culots globulaires.....

Le traitement a été prescrit pendant combien de temps ?

2-3 mois

plus de 3 mois

Y a t'il eu des effets secondaires ?

Oui non

Si oui lesquels ?

Douleurs abdominales

Epigastralgies

Constipation

Diarrhées

Nausées

Selles noires

Ces effets secondaires ont-ils entraînés l'arrêt du traitement ?

Oui non

Un traitement étiologique a-t-il été proposé

Si oui lequel.....

Dans le cadre du suivi un hémogramme de contrôle a-t-il été effectué ?

Oui non

Si oui, à quel moment ?.....

Résultats:

HG :

VGM :

TCMH

PQL :

Le traitement a-t-il été efficace?

Oui non

Si non précisez pourquoi (erreur diagnostique,étiologie non traitée,traitement mal suivi...)

.....
Y a t'il eu une récurrence par la suite ?

Oui non

Si oui quel en était la cause ?.....



RESUMES

RESUME :

La carence en fer constitue un des principaux problèmes nutritionnels dans le monde. L'anémie ferriprive est un problème de santé publique au Maroc et dans le monde.

L'objectif de ce travail est de décrire les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de 208 cas d'anémie par carence en fer, colligés au Service d'Hématologie du CHU Med VI de Marrakech entre le 1^{er} janvier 2003 et le 31 décembre 2008 (période de 6 ans).

Les femmes en période d'activité génitale (15-50 ans) et les enfants (0-4ans) représentent la catégorie de la population la plus touchée (57,5 % versus 17,50 %). L'origine géographique des patients est rurale dans 40,4 % des cas.

Les signes fonctionnels sont dominés par l'asthénie (80,2 %) et la pâleur cutanéomuqueuse (76 %). Les signes physiques de la carence martiale, sont dominés par des cheveux secs et cassants (47,6 %), une glossite avec atrophie des papilles linguales (44,7 %) et une sécheresse cutanée (41,8 %).

L'analyse de l'hémogramme objective une anémie (taux moyen d'hémoglobine de 8,3 g /dl) microcytaire (VGM moyen de 65,7 fl) et hypochrome (les taux moyens de TCMH et CCMH sont de 18 pg et 28,2 g/dl respectivement).

Le dosage de la ferritinémie est effondré dans 78 % des cas.

Chez les femmes en période d'activité génitale, les causes gynécologiques sont les plus fréquentes (28 %), chez les hommes, les saignements d'origine digestive sont souvent en cause (12,5 %) ; chez les enfants, les carences d'apport (9,5 %) et la géophagie (6 %) sont fréquents dans cette tranche d'âge.

Le traitement martial est administré per-os dans 96 % des cas, la transfusion en culot globulaire a été réalisée dans 6 % des cas pour anémie sévère suivie d'un traitement par fer. Un traitement étiologique de l'anémie est associé dans 61% des cas. La surveillance des cas a montré une bonne réponse au traitement dans 92 % des cas, avec normalisation de l'hémogramme en moins de 5 mois en moyenne de poursuite de traitement.

Cette étude permet de comprendre que les femmes en âge de procréer et les enfants de 0 à 4 ans demeurent les populations à risque pour l'anémie ferriprive. Ceci insiste sur la nécessité de renforcement des programmes de santé en faveur de la mère et de l'enfant, et des stratégies de fortification des aliments de grande consommation en fer.

ABSTRAT :

Anemia by iron deficiency is a problem of public health in Morocco and in the world.

The purpose of this work is to describe the epidemiologic, clinical, biologic characters of 208 cases of anemia by iron deficiency listed at hematology service of CHU Mohamed VI of Marrakech between the 1er January 2003 and 31 december 2008.

Women in genital activity period (15-50 years) and children (0-4 years) are most affected (57.5% vs 17.5%).The geographic origin of the patients is rural in 40.4% of case.The tiredness (80.2%) and cutaneous pallor (76%) are the most functional signs. Physical signs of iron deficiency are dominated by dry and breaking hair (47.6%), glossitis with lingual atrophy, (44.7%) and cutaneous drought (41.8%).The analysis of complete blood count showed an anemia (average rate of hemoglobin is 8.39g/dl) microcytic (average rate of VGM is 65.7fl) and hypochromic (average rate of TCMH is 18pg and CCMH is 28.2 g/dl).The dosage of plasmatic ferritin is low in 78%, normal or evocative of iron deficiency in 22% of case.

Concerning women in genital activity period, gynecological causes are the most frequent (28%), concerning men chronical digestive bleeding are the mains causes (12.5%); in the case of children, contribution deficiency (9.5%) and geophagia are frequent in this age bracket.

Administration of iron therapy is oral in 96% of case, blood transfusion was realized in 6% of cases for severe anemia; the treatment of the etiology of anemia is associated in 61% of cases. The monitoring of evaluated cases showed a good answer to treatment in 92% of cases with normalization of completed blood count in average of 5 month.

This study showed that women in age of procreate and children between 0-4 years remained the population at risk for anemia by iron deficiency. This insists on the necessity of reinforcement of health program for mother and child, and the strategy of food fortification by large consummation of iron.

ملخص

يشكل فقر الدم بنقص الحديد مشكلا للصحة العمومية بالمغرب و في العالم. الهدف من وراء هذا البحث هو تحديد الخصائص الوبائية, السريرية , البيولوجية و تطور 208 حالة فقر الدم بنقص الحديد سجلت بمصلحة أمراض الدم بالمستشفى الجامعي بمراكش ما بين 1 يناير 2003 و 31 دجنبر 2008. مثلت النساء في مرحلة الخصوبة (15-50 سنة) و الأطفال (0-4 سنوات) الشريحة الأكثر إصابة بهذا المرض (57.5% و 17.5%). 40.4% من المرضى تنتمي الى وسط قروي. تمثلت علامات المرض في العياء (80.2%) وفي الشحوب الجلدي (76%), أما الأعراض السريرية فتمثلت في شعر جاف و مكسر (47.6%), التهاب اللثة مع ضمور الحليمات اللسانية (44.5%) و جفاف جلدي (41.8%). أبرز تحليل الدم نقص نسبة الهيموغلوبين (النسبة المتوسطة للهيموغلوبين هي 8.3 غ/دل) مع نقصان الحجم المتوسطي للكريات الحمراء (الحجم المتوسطي للكريات الحمراء هو 65.7 فل) و نقص الصباغ (النسبة المتوسطة لتركيز الصباغ هي 28.2 غ/دل). في 78% من الحالات , كان هناك نقص شديد في نسبة الفيريتين في الدم. تمثلت أهم أسباب فقر الدم عند النساء في مرحلة الخصوبة في الأسباب التناسلية (28%), و عند الرجال في نزيف الجهاز الهضمي (12.5%), أما عند الأطفال, ففي نقص تناول الحديد (9.5%) و أكل التراب (6%). تم علاج هذا المرض بإعطاء مركبات الحديد عن طريق الفم في 96% من الحالات, وفي 6% من الحالات تم حقن الكريات الحمراء بسبب فقر دموي حاد ثم تم استكمال العلاج بمركبات الحديد, مع علاج سبب نقص الحديد في 61% من الحالات. في 92% من الحالات كانت هناك استجابة جيدة للعلاج مع رجوع الصيغة الدموية لطبيعتها في أقل من 5 أشهر تقريبا. تعتبر النساء في مرحلة الخصوبة و الأطفال من 0 إلى 4 سنوات الشريحة الأكثر إصابة بفقر الدم بنقص الحديد, مما يستدعي اتخاذ تدابير لتعزيز الوقاية من هذا المرض بتعزيز و إضافة الحديد للأغذية الأكثر استهلاكها.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Dillon, J C.

Prévention de la carence et des anémies ferriprives en milieu tropical.

Med Trop .2000 .60 page 83-91

2. Alaoui Larbi

Prévenir la carence en fer au Maroc

Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTTA n° 131 page 1-4. Aout 2005.

3. Eris William Camille Nacoulma, Jean Sakande, Alian Ouermi, Tiano Herve.

Etiologies des anémies ferriprives dans le service de médecine interne du CHU Yalgado Ouedraogo.

Cahiers santé volume 18 N°4 octobre-novembre-décembre 2008.

4. Patrick Kolsteren, Mohamed Chiheb, Ben Rayana , Pierre Lefevre ,Tahar Gharbi Sonia Khorof- Et Al.

Approche causale de l'anémie par carence en fer.

CIHEAM options méditerranéenne n°41, 2002.

5. Ministère De La Santé-Cameroun, Unicef, Oms, Helen Keller International

Kit Nutrition Cameroun 2004. Disponible sur< www.unicef.org/wcaro> (Consulté le 22.12.2010)

6. Ministère de la Santé et de Prévention contre La Malnutrition du Sénégal

Sécurité alimentaire 2004.Disponible sur< www.clm.sn/partenairedeveloppemt> (consulte le 18.12.2010)

7. Staubli Asobayire F, Adou P, Davidsson L.

Prevalence of iron deficiency, with and without concurrent anemia, in population groups with high prevalence of malaria and other infections: a study in Côte d'Ivoire

Am J Clin Nutr 2001;74 776-782., 2001.

8. The Micronutrient Initiative.

Indian micronutrient national investment plan 2007/2011, page 16-20

9. From The Centers For Disease Control And Prevention.

Iron deficiency 1999/2000.

Jama 2002 288: page 2114-2116

10. Anette Carley.

When is it iron deficiency?

Pediatr Nurs 2003; 29(2) Jametti Publications, Inc

11. Looker Ac, Dallman Pr, Carroll Md, Gunter Ew, Jonhson Cl

Prevalence of iron deficiency in the United States

Jama 1997; 277 page 973-976

12. Diagne A, L Fall, Nr Diagne Guèye, I Démé Ly, P Lopez Sall, C E Faye et al.

Anémie hypochrome microcytaire en pédiatrie: fréquence et réponse au traitement martial. Etude chez les enfants suivis en ambulatoire au centre hospitalier national d'enfants Dakar

Journal de pédiatrie et puériculture 23 page 119-124, 2010.

13. Yip R

Iron deficiency: Contemporary scientific issues and international programmatic approaches.

J Nutr; 124:1479S-1490S, 1994.

14. Lozoff B.

Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy.

J pediatr 1996 123:382-389, 1996.

15. Dallman P.R

Iron deficiency and the immune response

Am J clin Nutr 1987;46 page 329-334

16. Aguentaou, Hassan.

La malnutrition invisible ou la « faim cachée » au Maroc Stratégies de lutte ,

Biomatec Echo, Vol 5, (2) pp 158-164.2007

17. Marc Zandecki

Le métabolisme du fer chez l'homme,

Laboratoires d'hématologie du CHU d'Angers 2006 .Disponible sur www.med.univ-angers.fr. (consulté le 10.01.2011)

18. Daouda H, Prual A, Develoux M, Galou P

Statut en fer et bilharziose urinaire.

Colloque INSERM volume 197 page 363-368, 1990.

19. Gadenne M, Capron D, Rochette J, Cadet E.

Données récentes sur le métabolisme du fer: Un état de transition.

La revue de médecine interne avril 2005, volume 26 page 315-324

20. Girot R, Baumont G R.

Métabolisme du fer: Physiologie et pathologies.

Elsevier Masson, Hématologie 2010,13 000-P-20

21. Indumadhavim, Agtev.

Effect of fermentation on ionisable iron in cereal-pulse.

J Food technol volume 27 page 221-228, 1992.

22. Leelavathik, Rao P.H,Indrani.D.

Physicochemical changes in whole wheat flour and resultant during storage.

J Food sci technol 198421:68-71.

23. Beaumont C.

Actualités du métabolisme du fer.

La Revue de médecine interne 2009,30S S307-S310.

24. Iolascon A, De Falco L, Beaumont C.

Molecular basis of inherited microcytic anemia due to defects in iron acquisition or heme synthesis.

Haematologica ;94(3):395-408, 2009.

25. Hunter H N, Fulton D B, Ganz T And Vogel H J.

The solution structure of human hepcidin, a peptide hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis.

J biol chem 244 page 37597-37603, 2002.

26. Cattan D

Régulation de l'absorption du fer: Données nouvelles.

Encyclopédie Médicale et chirurgicale-Hépatologie page 82 -97juin 2004.

27. Krause A Et Al., Febs Lett

Régulation homéostasie du fer

J Biol Chem, 2001 ; page 480 : 147-150

28. Pigeon C, Iiyin G, Courseland B, Leroyer P, Turlin B , Brissot P Et Al.

A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload .

J Bio chem 276 page 7811-7819, 2001.

29. Nicoles G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp, Kahn Et Al.

Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in Upstream Stimulator Factor 2 (USF2) knockout mice

Proc Natl Acad Sci.USA 98 page 8780-8785, 2001.

30. Nicolas G., Bennoun M., Porteu A., Mativet S., Beaumont C. , B. Grandchamp Et Al.

Severe iron deficiency anemia in transgenic mice expressing liver hepcidin.

Proc Natl Acad Sci USA 98 page 4596-4601, 2001.

31. Weinstein D A, Roy C N, Fleming M D, Loda M F, Wolfsdonf J I And Andrews. N C

Inappropriate expression of hepcidin is associated with iron refractory anemia: implications for the anemia of chronic disease.

Blood 100 page 3776-3781.

32. Roetto A. , Papanikolaou G. , Politou M., Alberti F., Girelli D. ,Christakis J. Et Al

Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis.

Nat Genet 33, 2003.

33. Merryweather-Clarke A.T., Cadet E., Bomford A., Capron D., Viprakasit V.

Digenic inheritance of mutations in HAMP and HFE results in defferents types of hemochromatosis

Hum mol genet 12 page 2241-2247,2003

34. Loreal O, Brissot P

Hepcidine : Petite molecule, grands desseins.

La revue de médecine interne volume 24 page 213-215, 2003.

35. Darshan D, Anderson Gj.

Interacting signals in the control of hepcidin

Biometals 22(1):77-87., 2009.

36. Lin L, Goldberg Yp, Ganz T

Competitive regulation of hepcidin.

Blood 2005;106(8):2884-9, 2005.

37. Andriopoulos Jr B, Corradini E, Xia Y, Faasse Sa, Chen S, Grgurevic L, et Al.

BMP6 is a key endogenous regulator of hepcidin expression and iron

Nat Genet 2009;41(4):482-7., 2009.

38. Meynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth.

Lack of the bone morphogenetic protein BMP6 induces massive iron

Nat Genet 2009;41(4):478-81., 2009.

39. Papanikolaou G, Samuels Me, Ludwig Eh, Macdonald MI, Franchini.

Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome

Nat Genet 2004;36(1):77-82, 2004.

40. Origa R. Et Al

Liver iron concentrations and urinary hepcidin in betathalassemia,

Haematologica 2007;92(5):583-8., 2007.

41. Andrews Nc..

Disorders of iron metabolism.

N Engl J Med 1999;341(26):1986-95., 1999.

42. Nicolas G., Viatte L., Bennoun M., Beaumont C., Kahn A. And Vaulont S.

A new iron regulatory peptide,

Blood Cells Mol. Dis.29 (2002), pp. 327-33. 2002.

43. Goswami T, Andrews Nc

Hereditary hemochromatosis protein. HFE,interaction with transferrin receptor 2 suggests a molecular mechanism for mammalian iron sensing..

J Biol Chem 2006;281(39):28494-8., 2006.

44. Frazer D M, Anderson G J.

The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues; Blood cells mol dis 3 page 288-287, 2003.

45. Alison T. Merryweather-Clarke, Estelle Cadet, Adrian Bom Forb, Dominique Carron

Digenic inheritance of mutation in HAMP and HFE results in different types of haemochromatosis

Hum mol genet 12 n°17 page 2241-2247, 2003.

46. Mckie A.T., Marciani P., Rolfs A., Brennan K., Wehr K., D. Barrow Et Al.

A novel duodenal iron regulated transporter IREG 1 implicated in the basolateral transfer of iron to circulation.

mol cell 5page 299-309, 2000.

47. Bhasker C.R., Burgiel G., Neupert B., Emery-Goodman A., Kuhn L.C. And B.K. May.

The putative iron responsive element in the human erythroid 5-aminolevulinate synthase mRNA mediate translational control.

J Biol chem 268 page 12699-12705., 1993

48. Muller E W, Kuhn L C.

A stem-loop in the 3' untranslated region mediates iron-dependent regulation of transferrin receptor mRNA stability in the cytoplasm.

Cell 53 page 815-825, 1988.

49. Hentze M W, Kuhn Lc.

Molecular control of vertebrate iron metabolism: mRNA-based regulatory circuits operated by iron, nitric oxide, and oxidative stress.

Proc natl acad sci USA page 8175-8182, 1996.

50. Delaby C, Deybach J C, Beaumont C

Hepcidine et métabolisme du fer

Revue de la médecine interne volume 28 page 510-512,2007

51. Beaumont C, Canonne Hergaux F

Erythrocytose et recyclage du fer hémique dans les conditions normales et pathologique, régulation par l'hepcidine.

Transfusion clinique et biologique page 123-130, 2005.

52. Pietrangelo A.

The ferroportin disease.

Blood Cells Mol Dis 2004;32(1):131-8.

53. International Nutritional Anemia Consultative Group

Carence en fer chez la femme.

Rapport de l'INACG. Washington DC 1983.

54. Chenoufi B, Essafi B, Sfar E, Chelli H, Ben Hamida A, Ben Ammar et al.

Screening for carential anemia in pregnant women: Prospective study report of 200 cases.

Tunis med 2001 page 423-428.

55. International Nutritional Anemia Consultative Group.

La carence en fer chez le nourrisson et chez l'enfant.

Rapport de l'INACG. Washington DC, 1985.

56. Dommergues J P.

Les anémies nutritionnelles de l'enfant.

Documents scientifiques Guigoz, 1993 ; 134 : 20-30

57. Siimes Ma, Kallio Mj, Perheentupaj.

Effect of heredity on hemoglobin concentration.

J. Pediatr, 1994; 124(1): 100-102.

58. M De Montalembert

Syndromes thalassémiques.

EMC13-006-D-17, 2002

59. Lytton Sd, Mester B, Libman J, Shanzera, Cabantchik Zi.

Mode of action of iron chelators as antimalarials: Evidence for differential effects on parasite iron dependent nucleic acid synthesis.

Blood 1994 page 910-915.

60. Davidsson L, Cook J D, Hurrell Rf,Asobayire Fs.

Prevalence of iron deficiency with and without concurrent anemia in population groups with high prevalences of malaria and other infections: A study in Cote d'Ivoire.

Am J Clin Nutr, vol 74 n°6, dec 2001, page 776-782

61. Pruale, Daouda H,Develoux, Sellin B,Galan P Hercberg.

Consequences of schistosoma haematobium infection on the iron :Status of schoolchildren in Niger.

Am J Trop med Hyg page 291-297, 1992.

62. Weissman Am.

Preventive health care and screening of Latin American immigrants in United States.

J An Boarrd Fam Pract page 310-323, 1994.

63. Robertson L J, Grompton Dw, Sanjur,Nesheim Mc.

Haemoglobin concentrations and concomitant infections of hookworm and trichuris trichiua in Panamanian Primary shoolchildren.

Trans. R Son trop Med Hyg ,vol 86,n°6,1992,page 654-656.

64. Bauduer F.

Anémies par trouble du métabolisme du fer.

EMC 13-006-D-50, 2009.

65. Elvire Mervoyer

Examen Clinique

Université Virtuelle francophone, 2009.Disponible sur < www.if2.cuni.cz > (consulté le 14 -.01.2011)

66. Dermatology Information System

Dermatologiacl exam 2008. Disponible sur <.www.dermis.net> (Consulté le 14.01.2011)

67. Daniel Lorguiescu

Stomatologie

Disponible sur <vulgarismédical.com/image/stomatologie-2/perlèche>

68. Société Française D'hematologie

Hémogramme: Indications et interprétation,
TICEM - UMFMAJ : 05/200

69. Provand D

Mechanims and management of deficiency anaemia.
Br J Haematol 199,105:page 19-26, 1999.

70. Valensi F

Morphologie des cellules sanguines normales
EMC 13-000-A-15, 2005.

71. Baer An, Dessyprisen, Krantz Sb.

The pathogenesis of anemia in rhumatoid arthritis: a clinical and laboratory analysis
Vol. Semin arthrisis rheum 19 209-223;1990

72. Espanel C, Kafando E, Herault B, Petit A, Herault O.

Anémies ferriprives: Signes d'appel, diagnostic et prise en charge
Transfusion clinique et biologique 2007 vol 14(1) page 21-24

73. Laboratoire Cerba.

Guides des analyses spécialisées.
Elsevier mason edition 2007,n°5 page 443.

74. Giraudet P, Le Bourdelles S, Alexandre J.

Le récepteur soluble de la transferrine: Du métabolisme à l'intérêt clinique
Rev.Fr .Lab 312 page 99-104, 1999.

75. Drouillard I, Ould Ahmed M, Adam F, Corbé H.

Evaluation du réactif Tina quant au récepteur soluble de la transferrine sur l'analyseur
Cobas integra 700
Rev . Fr .347 page 55-57, 2002.

76. Bouhsain S, Abdellah Dami, Monset Rahbi, Doghmi K.

Récepteur soluble de la transferrine: Intérêt dans le diagnostic de la carence
martiale.
Revue francophone des laboratoires n 386, 2006.

77. Skikne B.S., Flowers C.H. And J.D. Cook.

Serum transferrin receptor a quantitative measure of tissue iron deficiency.

Blood 75page 1870-1876, 1990.

78. Ruivard M., Boursiac M., Mareynat G., Sapin A. F., Gerbaud L., Derumeaux H et al.

Diagnostic da la carence en fer: Evaluation du rapport récepteur soluble de la transferrine/ferritine

La revue de médecine interne vol 21 n°10 page 837-843,oct 2000

79. Punnonen K., Irjala K. And Rajamaki A.

Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency:

Blood 89:page 1052-1057, 1997.

80. Paolo Larizza, Massimo F. Martelli,Fausto Grignani

Diagnostic des maladies du sang.

PICCIN page 32, 1990.

81. Kariger Pk, Stoltzfus Rj, Olney D., Sazawal S., Black R., Tielsch Jm. Et al.

Iron deficiency and physical growth predict attainment of walking but not crawling in poorly nourished Zanzibar infants:

J. Nutr., 2005, 135, 814-819;2005

82. Olivier Loréal, Emilie Camberlein,Nadia Fatih,Pierre Brissot.

Combattre l'hémochromatose: la piste de l'hepcidine.

Elsevier Masson, 2007.

83. Lee Gb,Foerster J,Lukens J,Parackevas F,Greer Jp, Rodgers Gm Editors, Rt. Means,

The anemia of chronic disorders in wintrobe's clinical hematology.Baltimore

williams and wilkins page 1011-1021, 1998.

84. Nemeth E., Rivera S., Gabayan V., Keller C., Taudorf S., B.K. Pedersen Et Al.

IL-6 mediates hypoferremia of inflammation by inducing the synthesis of iron regulatory hormone hepcidin.

J Clin invest 113 page 1271-1276, 2004.

85. Mark Worwood, Victor Hoffbrand

Iron deficiency and disorders of haem synthesis

Post graduate hematology page 35. Blackwell publishing, 2005.

86. Leverger G.

Anémie par carence ou déperdition martiale du nourrisson et du jeune enfant,

Faculté de médecine Pierre et Marie Curie, disponible sur www.fmpmc.upmc.fr 2007

87. Henri Plauchu

La maladie de Rendu Osler.

Encyclopedie orphanet page 1-3, 1999.

88 .Benois De Waziers

Dermatologie, Université Virtuelle Francophone

89. Somogyi A., Haymann J-P.

Néphrologie.

Elsevier Masson page 9-11, 2007.ISBN 978-2-294-70277-8

90. Bernard J., Najean Y., Alby N., Rain J.D

Les anémies hypochromes dues à des hémorragies volontairement provoquées.
Syndrome de Lasthénie de Fergol

Presse Med 75 : 2087-2090.

91. Gosselin J.Y., Delage J.M., Pomerleau G.

Syndrome de Lasthénie de Ferjol : approche psychopathologique.

Canad Psychiat Ass J 13 : 547-551.

92. Eisenfiz M., Chabolle F., Ferreri M., Meyer B., Chouard C.H.

Forme oropharyngée du syndrome de Lasthénie de Ferjol à propos d'un cas

Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 105 : 193-197., 1988

93. Haoui R., Gautie L, Puisset F.

Le PICA : Etude descriptive dans une population de patients hospitalisées en psychiatrie.

L'encéphale vol 29, n°5 oct 2003 page 415-424

94. Sall Mg., Sow Hd., Camara B.

Anémies graves de l'enfant de 4 à 14 ans ;
Médecine d'Afrique Noire : 1990, 37 (5), 1990

95. Thomas F.B, Falko J M., Zuckerman R.

Inhibition of intestinal iron absorption by landry starch
Gastroenterology 1976,71(6) page 1028-1032

96. Gris Celli C., Raux M., Attal C. And Al

Syndrome associating anemia, hepatomegaly, dwarfism, late puberty and geophagia
Ann Pediatr (Paris) 1970 17(3) page 214-219

97. Strobel M

Géophagie.
IFMT York university geography research projet, 2003.

98. Lozoff B., Brittenam G M

Behavior alterations in iron deficiency
Adv Pediatr 1988;35 page 331-359

99. Cook J D.

Newer aspects of the diagnosis and treatment of iron deficiency.
American society of hematology educational program book page 40-61, 2003.

100. Nicolas Boissel

Anémies par carence martiale ;
Association Institut La Conférence Hippocrate, 2005.

101. Finberg Ke, Huney Mm,Campagna Dr.

Mutation in Tmprss6 cause of Iron Resistant Iron Deficiency Anemia.
Nat Genet 2008,40:569-571, 2008.

102. Le Lostec Z, Kannengiesser C.,Gury B, Frenkiel N., Grandchamp B ., Veyssier B.

Anémie par carence en fer résistant au traitement par voie orale: L'ère des mutations des gènes régulateurs de l'hepcidine.

Revue de la médecine interne 30(2009) S36-S76.

103. Roodenburg Ajc.

Iron supplementation during pregnancy.

Eur. J. Obstr. Gyn. Repr. Biology. 1995 ; 61 : 65-71, 1995.

104. Allen L, Black R E, Brandes N, Brittenham G, Chazot G.

Conclusions et recommandations à l'issue de la consultation de l'OMS sur la lutte contre la carence martiale chez le nourrisson 2007.

105. Quentin J.

International activities on food fortification.

Presentation to NFA Georgia july 2005

106. Alfred Soommer,Ricardo Uauy.

Mandatory food enrichment special issue.

Nutriview. ed. REI 51224 Dormach. Switzerland2000.

107. El Hamdouchi A, El Kari K, Rjimati L, El Halaoui N, El Mzebri M, Aguenou H et al

Impact de l'enrichissement de la farine en fer élémentaire sur le prévalence de l'anémie chez les enfants d'âge préscolaire au Maroc

La revue de la santé de la Méditerranée, 2010.

108. Working Group on Fortification of Salt With Iron.

Use of common salt fortified with iron in the control and prevention of anemia: A collaborative study.

Am. J. Clin. Nutr. 1982; 35: 1442-1451.

109. Organisation Mondiale De La Sante.

Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child.

Washington, D.C. : Organisation panaméricaine de la Santé : page 38, 2004.

110. World Health Organization, United Nation Children's Fund

Iron supplementation of young children in regions where malaria transmission is intense and infectious disease highly prevalent.

Genève : Organisation mondiale de la santé, 2006.

111. Socie G, Peffault Dela Tour, Mary J-Y

Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Encyclopedie médicale et chirurgicale Hématologie 13-006-D-25.

112. Jean Christophe Saurin

Exploration d'une anémie ferriprive

Presse Med mai 2010 39 : page 794-798

113. Shuquin xia, Shiyng yu

Ferrous sulfate liposomes: Preparation stability and application in fluid milk

Food research international 2005 38: 289-296

قَسَمُ الطَّبِيبِ

اقسِمُ بِاللَّهِ الْعَظِيمِ

أَنْ أُرَاقِبَ اللَّهَ فِي مِهْنَتِي.

وَأَنْ أَصُونَ حَيَاةَ الْإِنْسَانِ فِي آفَةِ أَدْوَارِهَا فِي آلِ الظُّرُوفِ وَالْأَحْوَالِ بَادِلًا وَسَعِي فِي اسْتِنْقَاذِهَا مِنَ الْهَلَاكِ وَالْمَرَضِ وَالْأَلَمِ وَالْقَلْقِ.

وَأَنْ أَحْفَظَ لِلنَّاسِ أَرَامَتَهُمْ، وَأَسْتُرَ عَوْرَتَهُمْ، وَأَتَمَّ سِرَّهُمْ.

وَأَنْ أَوْنَ عَلَى الدَّوَامِ مِنْ وَسَائِلِ رَحْمَةِ اللَّهِ، بَادِلًا رِعَايَتِي الطَّبِيبَةَ لِلْقَرِيبِ وَالْبَعِيدِ،
لِلصَّالِحِ

وَالْخَاطِئِ، وَالصَّدِيقِ وَالْعَدُوِّ.

وَأَنْ أَثَابِرَ عَلَى طَلْبِ الْعِلْمِ، أَسْخِرَهُ لِنَفْعِ الْإِنْسَانِ .. لَا لِأَذَاهِ.

وَأَنْ أُوَقِّرَ مَنْ عَلَّمَنِي، وَأَعْلَمَ مَنْ يَصْغُرَنِي، وَأَوْنَ أَخًا لِكُلِّ زَمِيلٍ فِي الْمِهْنَةِ الطَّبِيبَةِ
مُتَعَاوِنِينَ عَلَى الْبِرِّ وَالتَّقْوَى.

وَأَنْ تَكُونَ حَيَاتِي مِصْدَاقَ إِيمَانِي فِي سِرِّي وَعَلَانِيَتِي ، نَقِيَّةً مِمَّا يُشِينُهَا تَجَاهَ اللَّهِ
وَرَسُولِهِ

وَالْمُؤْمِنِينَ.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



جامعة القاضي عياض
كلية الطب و الصيدلة
مراكش

أطروحة رقم 43

سنة 2011

:

2011/.../...

الآنسة انج كريستيل نكولو موكام

1985 27

فقر الدم بنقص الحديد- الصحة العمومية- الأسباب- العلاج بالحديد- الوقاية

. صبيحي

أمراض الدم



ة . اكراتي

ة

ل. السعدوني

Rapport-Gratuit.com