

UNIVERSITE MOHAMMED V SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

ANNEE : 2013

THESE N° :18

**LE FER : ASPECTS METABOLIQUES,
PROBLEMES DE CARENCE ET SITUATION
ACTUELLE AU MAROC**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : 14/03/2013

PAR

Mr. Khader EL AZAMI

Né le 05 Mai 1988 à Tétouan

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

Mots Clés : *Fer –métabolisme de fer – carence en fer -- Modèle causal – situation alimentaire au Maroc*

JURY

Mr. Y .BAMOU

Professeur de Biochimie-Chimie

PRESIDENT

Mr. L. BALOUCH

Professeur de Biochimie-Chimie

RAPPORTEUR

Mr. S.TELLAL

Professeur de Biochimie-Chimie

JUGES

Mr. A.MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

Liste des Professeurs



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE – RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur AbdelmajidBELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT
Conservateur : Dr.Ahmed ZAHID

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir* Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed* Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek* Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- | | |
|---|---|
| 27. Pr. BENJELLOUN Halima | Cardiologie |
| 28. Pr. BENSALD Younes | Pathologie Chirurgicale |
| 29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa | Neurologie |
| 30. Pr. IHRAI Hssain* | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale |
| 31. Pr. IRAQI Ghali | Pneumo-phtisiologie |
| 32. Pr. KZADRI Mohamed | Oto-Rhino-laryngologie |

Janvier, Février et Décembre 1987

- | | |
|--|------------------------------|
| 33. Pr. AJANA Ali | Radiologie |
| 34. Pr. AMMAR Fanid | Pathologie Chirurgicale |
| 35. Pr. CHAHED OUAZZANI Houriaép.TAOBANE | Gastro-Entérologie |
| 36. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq | Pneumo-phtisiologie |
| 37. Pr. EL HAITEM Naïma | Cardiologie |
| 38. Pr. EL MANSOURI Abdellah* | Chimie-Toxicologie Expertise |
| 39. Pr. EL YAACOUBI Moradh | Traumatologie Orthopédie |
| 40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah | Gastro-Entérologie |
| 41. Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| 42. Pr. OHAYON Victor* | Médecine Interne |
| 43. Pr. YAHYAOUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| 45. Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |
| 46. Pr. FAIK Mohamed | Urologie |
| 47. Pr. HERMAS Mohamed | Traumatologie Orthopédie |
| 48. Pr. TOLOUNE Farida* | Médecine Interne |

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

- | | |
|-------------------------------------|--------------------------|
| 49. Pr. ADNAOUI Mohamed | Médecine Interne |
| 50. Pr. AOUNI Mohamed | Médecine Interne |
| 51. Pr. BENAMEUR Mohamed* | Radiologie |
| 52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali | Cardiologie |
| 53. Pr. CHAD Bouziane | Pathologie Chirurgicale |
| 54. Pr. CHKOFF Rachid | Urologie |
| 55. Pr. KHARBACH Aïcha | Gynécologie -Obstétrique |
| 56. Pr. MANSOURI Fatima | Anatomie-Pathologique |
| 57. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda | Neurologie |
| 58. Pr. SEDRATI Omar* | Dermatologie |
| 59. Pr. TAZI Saoud Anas | Anesthésie Réanimation |

Février Avril Juillet et Décembre 1991

- | | |
|----------------------------------|------------------------|
| 60. Pr. AL HAMANY Zaïtounia | Anatomie-Pathologique |
| 61. Pr. ATMANI Mohamed* | Anesthésie Réanimation |
| 62. Pr. AZZOZI Abderrahim | Anesthésie Réanimation |
| 63. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM | Néphrologie |

64. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
65. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
66. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
67. Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
68. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
69. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
70. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
71. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
72. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
73. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
74. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
75. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
76. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
77. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
78. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
79. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
80. Pr. TAOUIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

81. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
82. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
83. Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
84. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
85. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
86. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
87. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
88. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
89. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
90. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
91. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
92. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
93. Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
94. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
95. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
96. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

97. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
98. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
99. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
100. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
101. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
102. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
103. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
104. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
105. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique

106. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
107. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
108. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
109. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
110. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
111. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
112. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
113. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
114. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
115. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
116. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
117. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
118. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie – Orthopédie
119. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
120. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
121. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie –Obstétrique
122. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
123. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

124. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
125. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie – Pédiatrique
126. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
127. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
128. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
129. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie – Obstétrique
130. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie – Orthopédie
131. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
132. Pr. CHERKAOUI LallaOuafae	Ophthalmologie
133. Pr. EL ABBADI Najia	Neurochirurgie
134. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
135. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
136. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
137. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

138. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
139. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
140. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
141. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
142. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie
143. Pr. BENZAOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
144. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
145. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
146. Pr. DRISSE KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
147. Pr. EL MESNAOUI Abbes	Chirurgie Générale
148. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie

149. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
150. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
151. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
152. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
153. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
154. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
155. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
156. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
157. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
158. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

159. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
160. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
161. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
162. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
163. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
164. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
165. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
166. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
167. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
168. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
169. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
170. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
171. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
172. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

173. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
174. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
175. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
176. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
177. Pr. BOULAICH Mohamed	O.RL.
178. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
179. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
180. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
181. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
182. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
183. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
184. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
185. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
186. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
187. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
188. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
189. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
190. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
191. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie

192. Pr. YOUSFI MALKI Mounia Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

193. Pr. AFIFI RAJAA Gastro-Entérologie
194. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* Pneumo-phtisiologie
195. Pr. ALOUANE Mohammed* Oto-Rhino-Laryngologie
196. Pr. BENOMAR ALI Neurologie
197. Pr. BOUGTAB Abdesslam Chirurgie Générale
198. Pr. ER RIHANI Hassan Oncologie Médicale
199. Pr. EZZAITOUNI Fatima Néphrologie
200. Pr. KABBAJ Najat Radiologie
201. Pr. LAZRAK Khalid (M) Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

202. Pr. BENKIRANE Majid* Hématologie
203. Pr. KHATOURI ALI* Cardiologie
204. Pr. LABRAIMI Ahmed* Anatomie Pathologique

Janvier 2000

205. Pr. ABID Ahmed* Pneumophtisiologie
206. Pr. AIT OUMAR Hassan Pédiatrie
207. Pr. BENCHERIF My Zahid Ophtalmologie
208. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd Pédiatrie
209. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine Pneumo-phtisiologie
210. Pr. CHAOUI Zineb Ophtalmologie
211. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer Chirurgie Générale
212. Pr. ECHARRAB El Mahjoub Chirurgie Générale
213. Pr. EL FTOUH Mustapha Pneumo-phtisiologie
214. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* Neurochirurgie
215. Pr. EL OTMANYAzzedine Chirurgie Générale
216. Pr. GHANNAM Rachid Cardiologie
217. Pr. HAMMANI Lahcen Radiologie
218. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim Anesthésie-Réanimation
219. Pr. ISMAILI Hassane* Traumatologie Orthopédie
220. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss Gastro-Entérologie
221. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* Anesthésie-Réanimation
222. Pr. TACHINANTE Rajae Anesthésie-Réanimation
223. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida Médecine Interne

Novembre 2000

224. Pr. AIDI Saadia Neurologie
225. Pr. AIT OURHROUI Mohamed Dermatologie
226. Pr. AJANA Fatima Zohra Gastro-Entérologie
227. Pr. BENAMR Said Chirurgie Générale
228. Pr. BENCHEKROUN Nabiha Ophtalmologie

229. Pr. CHERTI Mohammed	Cardiologie
230. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma	² Anesthésie-Réanimation
231. Pr. EL HASSANI Amine	Pédiatrie
232. Pr. EL IDGHIRI Hassan	Oto-Rhino-Laryngologie
233. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
234. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
235. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
236. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
237. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
238. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
239. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
240. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
241. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
242. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
243. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

244. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
245. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
246. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
247. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophthalmologie
248. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
249. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
250. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
251. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
252. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
253. Pr. BENOUACHANE Thami	Pédiatrie
254. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
255. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
256. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
257. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
258. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
259. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
260. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
261. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
262. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
263. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
264. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
265. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
266. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
267. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
268. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophthalmologie
269. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
270. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
271. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
272. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
273. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
274. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
275. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation

276. Pr. KABIRI EL Hassane*	Chirurgie Thoracique
277. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
278. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
279. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
280. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
281. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique
282. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
283. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
284. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
285. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
286. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
287. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
288. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
289. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

290. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
291. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
292. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
293. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
294. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
295. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
296. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
297. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
298. Pr. BENZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
299. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
300. Pr. BICHTA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
301. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
302. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
303. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
304. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
305. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
306. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
307. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
308. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
309. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
310. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
311. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
312. Pr. IKEN Ali	Urologie
313. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
314. Pr. JAAFAR Abdeloihab*	Traumatologie Orthopédie
315. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
316. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
317. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
319. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
320. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
322. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie

323. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
325. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
326. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
327. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
328. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
329. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
330. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

331. Pr. ABDELLAH El Hassan	Ophtalmologie
332. Pr. AMRANI Mariam	Anatomie Pathologique
333. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
334. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
335. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
336. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
337. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
338. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
339. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
340. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
341. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
342. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
343. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
344. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
345. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
346. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
347. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
348. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
349. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
350. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
351. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
352. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
353. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
354. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
355. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
356. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
357. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

358. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
359. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
360. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
361. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
362. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie

363. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
364. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
365. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
366. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
367. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
368. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
369. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
370. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
371. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
372. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
373. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
374. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
375. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
376. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
377. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
378. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
379. Pr. KENDOOUSSI Mohamed*	Cardiologie
380. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
381. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
382. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
383. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
384. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
385. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
386. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427 Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429 Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441 Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie

446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saida*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ezzohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 473. Pr. GHARIB Nouredine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *
 480. Pr. SEFFAR Myriame
 481. Pr. LOUZI Lhoussain *
 482. Pr. MRANI Saad *
 483. Pr. GANA Rachid
 484. Pr. ICHOU Mohamed *
 485. Pr. TACHFOUTI Samira
 486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 487. Pr. MELLAL Zakaria
 488. Pr. AMMAR Haddou *
 489. Pr. AOUI Sarra
 490. Pr. TLIGUI Houssain
 491. Pr. MOUTAJ Redouane *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Virologie
 Neuro chirurgie
 Oncologie médicale
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 Ophtalmologie
 ORL
 Parasitologie
 Parasitologie
 Parasitologie

492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib*	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim*	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie
Pr. FATHI Khalid	Gynécologie obstétrique
Pr. MESSAOUDI Nezha *	Hématologie biologique
Pr. CHAKOUR Mohammed *	Hématologie biologique
Pr. DOGHMI Kamal *	Hématologie clinique
Pr. ABOUZAHIR Ali *	Médecine interne
Pr. ENNIBI Khalid *	Médecine interne
Pr. EL OUENNASS Mostapha	Microbiologie
Pr. ZOUHAIR Said*	Microbiologie
Pr. L'kassimiHachemi*	Microbiologie
Pr. AKHADDAR Ali *	Neuro-chirurgie
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia	Neurologie
Pr. AGADR Aomar *	Pédiatrie
Pr. KARBOUBI Lamya	Pédiatrie
Pr. MESKINI Toufik	Pédiatrie
Pr. KABIRI Meryem	Pédiatrie
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *	Pneumo-phtisiologie
Pr. BASSOU Driss *	Radiologie
Pr. ALLALI Nazik	Radiologie

Pr. NASSAR Ittimade	Radiologie
Pr. HASSIKOU Hasna *	Rhumatologie
Pr. AMINE Bouchra	Rhumatologie
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *	Traumatologie orthopédique
Pr. KADI Said *	Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*	Médecine interne
Pr. ERRABIH Ikram	Gastro entérologie
Pr. CHERRADI Ghizlan	Cardiologie
Pr. MOSADIK Ahlam	Anesthésie Réanimation
Pr. ALILOU Mustapha	Anesthésie réanimation
Pr. KANOUNI Lamya	Radiothérapie
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*	Radiologie
Pr. DARBI Abdellatif*	Radiologie
Pr. EL HAFIDI Naima	Pédiatrie
Pr. MALIH Mohamed*	Pédiatrie
Pr. BOUSSIF Mohamed*	Médecine aérologique
Pr. EL MAZOUZ Samir	Chirurgie plastique et réparatrice
Pr. DENDANE Mohammed Anouar	Chirurgie pédiatrique
Pr. EL SAYEGH Hachem	Urologie
Pr. MOUJAHID Mountassir*	Chirurgie générale
Pr. RAISSOUNI Zakaria*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUAITY Brahim*	ORL
Pr. LEZREK Mounir	Ophthalmologie
Pr. NAZIH Mouna*	Hématologie
Pr. LAMALMI Najat	Anatomie pathologique
Pr. ZOUAIDIA Fouad	Anatomie pathologique
Pr. BELAGUID Abdelaziz	Physiologie
Pr. DAMI Abdellah*	Biochimie chimie
Pr. CHADLI Mariama*	Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

1. Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie
3. Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
5. Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
9. Pr. CHAHED OUZZANI LallaChadia	Biochimie
10. Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
11. Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique

12. Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
13. Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechne
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine	
17. Pr. KABBAJ Ouafae	Biochimie
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
19. Pr. REDHA Ahlam	Biochimie
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
21. Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
22. Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
23. Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

** Enseignants Militaires*

Dédicace



*A ma chère mère
EL KACHKARI Hafida*

*Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur
l'être qui a consacré sa vie à parfaire notre éducation avec
un dévouement inégal associé à beaucoup de sacrifice.*

*Votre calme, votre patience dont j'ai hérité une modeste partie
ont été pour moi le phare pour l'aboutissement de ce travail.*

*Puisse Dieu m'aider pour rendre un peu soit-il
de ce que vous m'avez donné !
Puisse Dieu vous garder longtemps auprès de nous
et vous bénir infiniment !*

*A mon cher père
EL AZAMI Taib*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime,
le respect et l'amour que je vous porte.*

*Vous vous êtes investi à me transmettre le sens de la responsabilité,
de la persévérance et de la droiture.*

*Vous nous avez inculqué le sens du sacrifice afin de construire
notre réussite.*

Que ce travail soit le gage de ma reconnaissance et de ma gratitude.

*Que Dieu le tout puissant puisse vous bénir, vous accorder une longue vie
pleine de bonheur et de satisfaction*



*A mes chers frères
EL AZAMI Solaiman et EL AZAMI Saad*

Les mots ne sauraient exprimer l'étendu de mon affection et de ma gratitude.

*Je vous dédie ce travail et vous exhorte au resserrement des liens de la famille
dans l'amour, le respect et le courage.*

Que notre Seigneur vous accorde réussite, bonheur, santé et prospérité !

*A ma chère tante
EL KACHKARI Fatiha, et son époux REGRAGI Mostafa,*

Ce travail est le vôtre.

*Merci pour votre soutien et votre chaleureux accueil que vous m'avez réservé
durant ces cinq années universitaires à rabat.*

*Votre présence a toujours été un réel réconfort et a suscité beaucoup d'espoir
pour moi.*

*Que Dieu vous bénisse et vous accorde la santé,
La prospérité et une vie heureuse !*





Aux Familles EL AZAMI et EL KACHKARI

*Je ne saurais vous remercier pour tout le soutien que vous m'avez accordé,
vous avez toujours été présent pour moi.*

*Que ce travail soit témoignage de ma profonde affection, de ma reconnaissance
pour votre soutien durant toutes ces années d'études.*

Puisse Dieu vous accorder santé et prospérité !





A mes meilleurs amis d'enfance

AHBIB Mehdi, TAZAGHART Abdeslam et EL YOUSFI Mohamed

*Je souhaiterais vous remercier et vous dédier ce travail.
Peu importe la distance, je vous garde au fond de mon cœur.*

Voyez dans ce travail, le témoignage de ma reconnaissance.

*Puisse Dieu vous garder toujours auprès de moi
dans le bonheur et la prospérité !*

A mes amis et confrères

Brahim, Imane, Hicham, Simo, Zakaria, Abderrahman, Hakim, Abderrezak...

*Du Début à la fin vous avez été présent. Vous m'avez accueillie avec sincérité,
et j'ai eu le privilège de trouver une deuxième famille à vos côtés.*

*Voici le reflet de l'amitié, de la bonne entente, et
de l'aboutissement de tous vos efforts pour faire de moi ce que je suis.*

*Ce travail vous ait dédié avec toute ma reconnaissance
et mon amitié sincère.*

*Que le Tout Puissant, notre Dieu, vous comble de joie,
de longévité, de santé !*





À l'ensemble des étudiants du monde qui tendent vers l'excellence et qui représentent la génération de demain.

À tous les professeurs auprès de qui j'ai eu l'honneur d'apprendre.

À tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail.

À tous ceux qui me sont chers.

À toutes les personnes non citées et qui savent que je pense à eux.

À tous les musulmans.



Remerciements



A notre maître et président de thèse

Monsieur BAMOU Youssef

*Professeur de Biochimie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en
acceptant la présidence de mon jury de thèse.*

Vous nous avez accueillis avec beaucoup de gentillesse et d'égard.

*Votre compétence, vos qualités humaines et surtout
la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une
profonde admiration.*

*Veillez accepter, cher maître, l'assurance de mon estime et de mon
profond respect.*





À notre maître et directeur de thèse

Monsieur BALOUCHE Lhoussain

*Professeur de Biochimie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

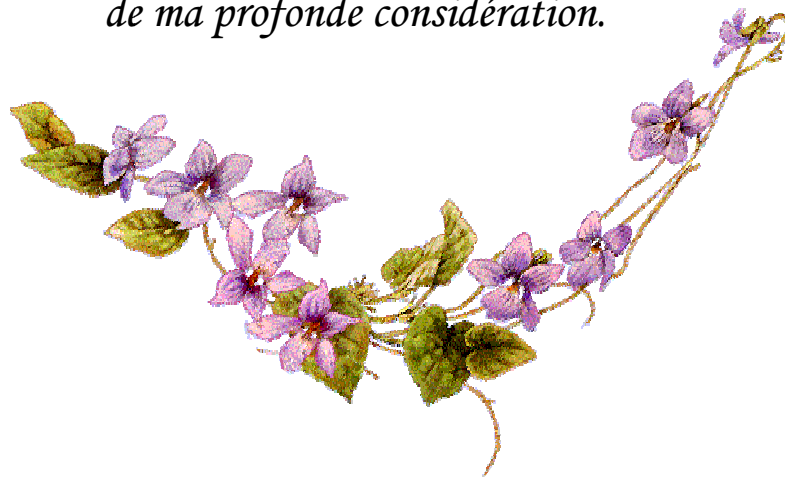
Je vous suis infiniment reconnaissant pour votre investissement dans ce travail et pour la confiance que vous m'avez témoignée en me permettant de traiter ce sujet de thèse.

Votre amabilité, votre sérieux, votre compétence, votre pragmatisme et surtout vos qualités humaines m'ont beaucoup marquée.

Vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré vos obligations professionnelles.

Je suis très heureux de pouvoir exprimer ma profonde gratitude pour tous les efforts que vous avez déployés afin que ce travail puisse aboutir.

Veillez recevoir, cher maître, l'expression de ma profonde considération.





A notre maître et membre du jury

Madame TELLAL Saida

*Professeur de Biochimie
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

Vous avez accepté avec gentillesse de juger notre travail et c'est pour nous un honneur de vous avoir dans notre jury.

Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous une profonde admiration.

Veillez recevoir l'expression de ma reconnaissance et de mon respect les plus profonds.





A notre Maître et membre du jury

Monsieur MASRAR Azlarab

*Professeur d'hématologie biologique
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

C'est pour nous un immense honneur de vous avoir dans notre jury.

*Votre compétence, vos qualités humaines et surtout la clarté
et la simplicité de votre enseignement ont suscité en nous
une profonde admiration.*

*Veillez trouver, cher maître, à travers ce modeste travail
la manifestation de notre plus haute estime et de nos sentiments
les plus respectueux.*



*Listes des
Figures
Et
Tableaux*

Liste des figures

Figure 1 : *Homéostasie du fer.*

Figure 2 : *Régulation de l'hepcidine dans le foie.*

Figure 3 : *Répartition du fer dans l'organisme.*

Figure 4 : *Représentation schématique de l'évolution des différents paramètres biochimiques au cours des différents stades de la carence martiale.*

Figure 5 : *Schéma général de diagnostic de la carence en fer basé sur la ferritine.*

Figure 6 : *Mécanismes de l'anémie des maladies chroniques.*

Figure 7 : *Différenciation de l'anémie chez les patients atteints de cancer en fonction du fer corporel (RsTf/Log ferritine) et du fer disponible pour l'érythropoïèse (CHr)*

Figure 8 : *Les déterminants directs de la carence en fer*

Figure 9 : *Déterminants de l'apport en fer*

Figure 10 : *Déterminants de la disponibilité des aliments*

Figure 11 : *Déterminants de la supplémentation en fer*

Figure 12 : *Déterminants de la consommation d'aliments enrichis en fer*

Figure 13 : *Déterminants de l'absorption du fer*

Figure 14 : *Déterminants des pertes chroniques de fer*

Figure 15 : *Déterminants de l'augmentation des besoins en fer*

Liste des tableaux

Tableau I : Prévalence de l'anémie chez les enfants d'âge préscolaire

Tableau II : Prévalence de l'anémie chez les femmes en âge de procréer

Tableau III : Prévalence de l'anémie chez les hommes adultes

Tableau IV : Prévalence de l'anémie chez les hommes adultes

Abréviations

% HYPO : pourcentage de globules rouges hypochromes

ADN : acide désoxyribonucléique

ADP : adénosine diphosphate

ARNm : acide ribonucléique messenger

ATP : adénosine triphosphate

BMP : bone morphogenic proteins

CHr : reticulocyte hemoglobin content

CNAM : Caisse nationale d'assurance maladie

CRP : protéine C-réactive

CST : coefficient de saturation de la transferrine

Cybrd 1 : cytochrome b reductase 1

Dcyt B : duodéal cytochrome B

DMT1 : divalent metal transporter 1

EEQ : externe de la qualité

EPO : érythropoïétine

EpoR : récepteur de l'érythropoïétine

EPSF : Enquête sur la Population et la Santé Familiale

FPN : ferroportine

FT: ferritine

GDF15: growth differentiation factor 15

GDP : Guanosine diphosphate,

GPI : glycosyl-phosphatidylinositol

GTP : Guanosine triphosphate

HAS : Haute Autorité de santé

Hb : Hémoglobine

HCP1 : heme carrier protein 1

HIF : Hypoxia Inducible Factors

HJV : hémojuvéline

HO-1 : hème oxygénase 1

HRI : heme-regulated inhibitor

IRE/IRP : iron responsive element/iron regulatory proteins

IRM : imagerie par résonance magnétique

Meg/Cub : complexe mégaline/cubuline

MT2 : Matriptase 2

NASH : non alcoholic steato-hepatitis

NTBI : non-transferrin bound iron

PPIX : protoporphyrine IX

RGM : repulsive guidance molecule

r-HuEPO : érythropoïétine humaine recombinante

RsTf : récepteur soluble de la transferrine

SFBC : Société française de biologie clinique

STEAP3 : six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3

TCMH : Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

Tf : Transferrine

TFR : récepteur de la transferrine

VGM : Volume globulaire moyenne

Table des matières

Introduction générale :	1
Aspects physiologiques de métabolisme du fer :.....	4
I. Le fer dans l'organisme (bases physiologique) :	5
1. La distribution du fer aux cellules:	5
2. Le renouvellement continu du fer:	6
2.1 Le fer issu des macrophages :	7
2.2 Le fer issu de l'absorption digestive :	7
3. La captation cellulaire du fer :	9
4. La répartition du fer dans la cellule :	10
II. Contrôle de métabolisme du fer :.....	12
1. Absorption intestinale du fer :.....	12
1.1 Absorption au niveau moléculaire :	12
1.2 Régulation intracellulaire de l'absorption intestinale	13
1.3 Régulation systémique de l'absorption intestinale	14
2. Érythrophagocytose et stockage du fer dans les macrophages ...	17
3. Stockage du fer dans le foie et régulation de la synthèse d'hepcidine	18
4. Fer et érythropoïèse.....	21

4.1	Voie d'acquisition du fer des érythroblastes.....	21
4.2	Régulation de l'acquisition du fer et de la synthèse d'hème 23	
4.3	Régulation de l'hepcidine par l'érythropoïèse.....	24
	Aspect Pathologie du métabolisme du fer :	26
I.	Paramètres de l'exploration du fer :.....	28
1.	Fer circulant :	28
2.	Fer hématopoïétique.....	30
3.	Fer de réserve :	33
4.	Systèmes de régulation :.....	34
5.	Autres éléments d'exploration :	35
5.1	Céruleplasmine et activité ferroxidase.....	35
5.2	Dosage des formes anormales de fer.....	36
5.3	Mise en évidence de mutations	36
II.	Pathologies liées au fer.....	37
1.	Carences en fer :.....	37
1.1	Principales étiologies :	37
1.2	Diagnostic général des carences en fer	38

1.3	Carence en fer et grossesse	42
1.4	Carence en fer en pédiatrie.....	43
1.5	Carence en fer et infections	45
1.6	Carence en fer et anémie des maladies chroniques.....	46
1.7	Anémie de l'insuffisance rénale.....	50
1.8	Suivi des traitements par le fer.....	51
2.	Approche causale de l'anémie par carence en fer.....	52
2.1	Apport en fer	53
2.2	Absorption du fer	59
2.3	Les pertes chroniques de fer.....	62
2.4	Augmentation des besoins physiologiques en fer.....	64
2.5	Conclusion.....	65
3.	Surcharges en fer.....	65
3.1	Classification des surcharges en fer	66
3.2	Diagnostic biologique d'une surcharge en fer	70
3.3	Diagnostic de l'hémochromatose primitive	70
3.4	Suivi biologique des patients	71

La carence en fer et le développement socioéconomique.....	73
I. Données générales :.....	74
1. Introduction :.....	74
.2 Etat de santé, pièges du sous développement :	74
II. Données sur le Maroc :	77
1. Situation nutritionnelle : [167].....	77
1.1 Prévalence de l'anémie	79
1.2 Intervention pour lutter contre l'anémie ferriprive	82
2. Conséquences logiques :	84
Conclusion.....	86
Résumé	89
Bibliographie.....	93

Introduction générale :

Malgré l'amélioration remarquable des conditions du niveau de vie ces dernières décennies, la pauvreté est toujours considérée comme principal déterminant des problèmes nutritionnels dans les pays en voie de développement. En effet, la malnutrition demeure un problème majeur de santé publique en affectant la croissance physique, le développement cognitif, la reproduction et la capacité du travail physique, aboutissant à une diminution dans la performance humaine. Elle est à l'origine de beaucoup de désordres nutritionnels aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

Les carences en micronutriments (Fer, vitamine A et Iode) sont assez répandus dans les populations les plus défavorisées et accompagnent généralement la malnutrition protéino-énergétique. Selon l'OMS l'anémie est le problème de santé publique le plus fréquent dans le monde, elle touche tous les groupes d'âge [1][2][3]. L'Asie du Sud-est occupe le premier rang de prévalence générale pour l'anémie chez l'enfant avec une prévalence de 60% [1][4] Le déficit en fer est la cause principale de l'anémie. Ce sont les pays en voie de développement qui connaissent les prévalences les plus élevées à raison de 60% chez les femmes enceintes, 50% chez les enfants de moins de 4 ans et 45 % chez les enfants d'âge scolaire [4].

L'impact sanitaire de l'anémie est très important chez les adultes et les enfants. Il se manifeste par la fatigue, la perte de capacité de travail, le retard de croissance et la perturbation du développement mental et cognitif [5], des troubles de mémoire et d'apprentissage.

Le Maroc n'échappe pas à cette situation, il est sous l'emprise des problèmes de déficiences nutritionnelles dus, entre autres, aux revenus insuffisants et aux habitudes alimentaires .A l'échelle nationale, l'anémie ferriprive touche plus du tiers de la population marocaine avec une prédominance chez les femmes enceintes (37,2%), les femmes en âge de procréation (33%), les enfants de 6 mois a 5 ans (31,6%), et enfin les hommes (18%) [6].

A travers ce travail, nous allons rappeler le métabolisme du fer via des données récentes, puis tenter de mettre en relief l'impact de la carence en fer sur l'état de la santé et les conséquences de celle-ci sur le développement socioéconomique, pour en fin dégager d'éventuelles recommandations.

*Aspects physiologiques de
métabolisme du fer :*

I. Le fer dans l'organisme (bases physiologique) :

Pour un sujet adulte, la quantité de fer de l'organisme est d'environ 4 g [7]. Le fer y joue de grands rôles biologiques qui sont en grande partie liés à son potentiel d'oxydo-réduction (Fe^{2+}/Fe^{3+}). Ainsi il a un rôle dans le transport de l'oxygène, ainsi que dans de nombreuses réactions enzymatiques intervenant dans d'innombrables processus biologiques dont la synthèse de l'ADN, le métabolisme des lipides, et la détoxification.

Si 70 % du fer de l'organisme est localisé dans les hématies, associé à l'hémoglobine, l'ensemble des cellules nécessite la présence de fer pour leur survie et pour accomplir les différentes activités biologiques dont elles sont responsables.

1. La distribution du fer aux cellules:

C'est le plasma qui apporte le fer aux cellules [7]. La concentration de fer plasmatique est de 12 à 25 μM . Le fer y est présent sous forme liée à la transferrine (Tf) qui le véhicule sous forme de fer ferrique. Deux atomes peuvent être véhiculés par chaque molécule de transferrine. La transferrine est majoritairement synthétisée par le foie sous forme d'apotransferrine, le fer étant associé à la transferrine secondairement. Toutefois, à l'état normal, la transferrine est incomplètement saturée, seuls 30 à 45 % des sites potentiels de liaison au fer de la transferrine plasmatique (2 à 4 g/L) sont occupés par du fer. L'ensemble des cellules de l'organisme, en dehors des érythrocytes matures, peut capter ce fer-transferrine.

Lorsque la saturation de la transferrine augmente, du fer non lié à la transferrine apparaît dans le plasma [8]. Il est lié à des molécules de faible masse moléculaire (comme le citrate et l'ADP,...). Une forme particulière de ce fer appelée fer plasmatisque réactif, non encore caractérisée chimiquement, est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène susceptibles d'induire des lésions moléculaires [8][9][10].

L'haptoglobine et l'hémopexine peuvent véhiculer du fer en liant respectivement l'hémoglobine et l'hème plasmatisques [7]. Cette capacité permet d'éviter une toxicité liée à la présence de ces composés dans le plasma, notamment lors de phénomènes d'hémolyse.

La ferritine plasmatisque pourrait elle aussi contribuer à véhiculer le fer. Cependant le contenu en fer de la ferritine plasmatisque reste discuté [8].

2. Le renouvellement continu du fer:

Sachant que le fer est extrait du plasma en permanence, il faut qu'il soit constamment renouvelé. Les principales sources de fer plasmatisque sont les macrophages et les entérocytes, le fer libéré par ces cellules dans le plasma étant issu des processus d'érythrophagocytose et d'absorption digestive [7].

Le fer issu des macrophages représente la plus grande partie du fer plasmatisque, environ 20 mg/j de fer étant libérés par ces cellules. Ce phénomène permettrait d'assurer un véritable «cercle d'autosuffisance ». Cependant, chaque jour, des pertes incompressibles (desquamation cellulaire, saignements, pertes urinaires,...) qui représentent environ 1 mg de fer doivent être compensées pour

éviter l'apparition d'une situation de carence. C'est le rôle de l'absorption digestive de fer qui est d'environ 1 mg.

2.1 Le fer issu des macrophages :

Les érythrocytes sénescents (d'environ 120 jours) sont phagocytés par les macrophages. L'hémoglobine est libérée au cours du processus de phagocytose, ce qui met en particulier en jeu une action de l'hème-oxygénase qui permet la libération du fer [7]. Celui-ci est alors orienté soit vers la ferritine, protéine de stockage du fer, soit vers le secteur plasmatique. La sortie du fer des macrophages fait intervenir la ferroportine [7][11][12][13], protéine transmembranaire qui va exporter le fer sous forme de Fe²⁺. Il est alors secondairement oxydé en Fe³⁺ sous l'action de la céruloplasmine [14][15], protéine plasmatique de la classe des « multicopper oxydase ». Les atomes de cuivre qu'elle porte sont nécessaires à son activité ferroxidasique. Une altération génétique de cette protéine induit une surcharge en fer sans qu'aucune anomalie du métabolisme du cuivre ne soit repérée.

2.2 Le fer issu de l'absorption digestive :

L'absorption digestive du fer prend principalement place au niveau duodéal [7]. Le fer y est capté sous forme héminique, lié à un noyau hème, ou non héminique.

Le fer héminique est plus biodisponible que le fer non héminique. Les niveaux d'absorption peuvent être modulés par certains nutriments. La biodisponibilité du fer est influencée par la consommation concomitante des

tanins (thé, café), des phytates (présent dans les céréales) et d'un excès de calcium. Il est important de bien séparer la phase de captation du fer dans la lumière digestive par l'entérocyte de celle de libération du fer dans le plasma, ces deux événements pouvant se trouver dissociés.

La captation du fer non héminique est la mieux décrite. Ce fer, solubilisé grâce au pH acide de l'estomac, est présent dans la lumière digestive sous forme de Fe^{3+} . Il est alors réduit sous l'action d'une réductase ancrée dans la membrane apicale de l'entérocyte DCYTB (duodenal cytochrome reductase b). Le Fe^{2+} ainsi produit est pris en charge par DMT1 (divalent metal transporter 1) qui assure son transfert dans la cellule [10][17].

La captation du fer héminique pourrait faire intervenir HCP1 (heme carrier protein 1), un récepteur qui permettrait l'internalisation de l'hème [18]; son rôle reste discuté. Le noyau hème intégré dans la cellule est alors « processé » par l'hème-oxygénase (HO1) à l'instar de ce qui se déroule dans le macrophage.

Le fer issu de cette captation transite par le cytosol à partir duquel il va être libéré ou bien stocké dans la ferritine. La libération plasmatique du fer fait intervenir la ferroportine (FPN) qui exporte le fer ferreux. La phase d'oxydation nécessaire à la prise en charge du fer par la transferrine ferait intervenir l'héphaestine ou cybrd1[19], protéine de la classe des multicopper oxydase, ancrée dans la membrane des entérocytes. Si la sortie du fer est limitée du fait de signaux qui limitent la sortie, le fer est bloqué dans la cellule au sein de la ferritine et perdu pour l'organisme lors de la desquamation cellulaire. Il s'agit du

phénomène qui est notamment mis en jeu lors du bloc muqueux constaté après une prise de fer [20] et rapporté depuis de nombreuses années.

3. La captation cellulaire du fer :

La captation du fer-transferrine plasmatique par les cellules fait intervenir le récepteur 1 de la transferrine (TFRc) [21]. La protéine issue du gène TFRc est constituée de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfure et exprimée à la membrane cellulaire où elle joue le rôle de récepteur pour la transferrine. Le complexe transferrine-récepteur est internalisé au cours d'un processus d'endocytose. Le pH abaissé au sein de vésicules permet la libération du fer. Celui-ci sera alors exporté vers le cytoplasme grâce à DMT1 [21]. Cet export du fer nécessite une conversion du Fe^{3+} libéré de la transferrine en Fe^{2+} . Celle-ci fait intervenir la protéine STEAP3 (six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3) qui est une ferriréductase [22][23]. Ce mécanisme de capture du fer est retrouvé dans l'ensemble des cellules, en dehors des érythrocytes au sein desquels l'incorporation de fer associé à l'hémoglobine s'est effectuée durant la phase de maturation des érythroblastes.

Le fer non lié à la transferrine est capté par une voie indépendante du récepteur de la transferrine. Un gène candidat (Slc39a14) code la protéine ZIP14 qui assure cette fonction [24]. Son expression hépatique prédominante pourrait participer à l'aggravation de la surcharge en fer hépatique lorsque du fer non lié à la transferrine est présent dans le plasma, notamment lors des surcharges.

4. La répartition du fer dans la cellule :

Le contenu en fer et la répartition du fer dans la cellule doivent être parfaitement contrôlés. Trois grands secteurs sont à considérer : le fer labile « cytoplasmique », le fer fonctionnel et le fer stocké.

Le pool de fer labile correspond au fer en transit vers les autres secteurs. Sa nature chimique n'est pas pleinement caractérisée [25][26][27]. Récemment une protéine chaperonne, assurant le transfert du fer vers la ferritine cellulaire, a été identifiée [28].

La concentration en fer doit être particulièrement maîtrisée dans ce secteur pour éviter:

i) que du fer en excès ne participe à la genèse d'espèces réactives de l'oxygène qui vont être toxiques pour la cellule,

ou ii) qu'une déficience en fer ne permette plus d'assurer l'approvisionnement du pool fonctionnel. Elle est évaluée par fluorimétrie à 0,2 μM dans les hépatocytes.

Le pool fonctionnel correspond au fer qui est associé aux différentes protéines nécessitant sa présence comme cofacteur pour assurer leur fonction biologique [29][30]. Les protéines associées au fer comprennent les hémoprotéines, les protéines à centre fer-soufre, et un grand nombre de protéines non hémiques, liées à un ou deux atomes de fer.

Les protéines héminiques contiennent la plus grande partie du fer présent dans l'organisme, notamment du fait de la présence de noyaux hèmes dans l'hémoglobine et la myoglobine mais aussi associés aux cytochromes-oxydases, cytochromes a, b, c et p450. Les protéines à centre fer-soufre, où le fer est lié à des soufres présents dans les groupements thiols, comprennent en particulier des protéines impliquées dans le transport d'électrons comme la ferrédoxine, et des protéines comme la succinate-déshydrogénase et l'aconitase.

De nombreuses autres protéines lient du fer. À titre d'exemple, citons des oxygénases et la lipooxygénase, des hydroxylases comme la phénylalanine-hydroxylase, la tyrosine-hydroxylase et la tryptophane-hydroxylase. D'autres protéines jouent un rôle dans le métabolisme des lipides (stéaroyl-coenzyme A-désaturase 1) ou dans la synthèse de l'ADN (ribonucléotide-réductase).

Il faut souligner l'importance du fer pour le métabolisme mitochondrial puisque le fer participe notamment à la chaîne respiratoire, à la synthèse de l'hème à qui il est associé grâce à la ferrochélatase, et à celle des protéines fer-soufre. Ces dernières années ont vu l'identification de nouveaux gènes impliqués dans l'entrée, le stockage et la sortie du fer mitochondrial. Des mutations de certains de ces gènes sont associées à des pathologies hématologiques ou neurodégénératives, du fait d'un dysfonctionnement mitochondrial.

Le fer de stockage correspond au fer associé à la ferritine. Cette protéine est composée de 24 sous-unités de deux types (H et L) qui forment une structure présentant une cavité au sein de laquelle le fer en excès dans la cellule peut être

stocké. Chaque molécule de ferritine peut emmagasiner jusqu'à 3 500 atomes de fer [31]. Le fer y est présent sous une forme chimiquement inactive, évitant ainsi tout effet délétère [32][33].

II. Contrôle de métabolisme du fer :

1. Absorption intestinale du fer :

1.1 Absorption au niveau moléculaire :

L'absorption du fer alimentaire nécessite que le fer traverse les membranes apicale et basolatérale des cellules épithéliales du duodénum [34] (Cf. Figure 1). Avant son absorption, le fer Fe^{3+} est réduit en Fe^{2+} par une réductase localisée à la surface externe de la membrane apicale appelée duodénil cytochrome B (Dcyt B) reductase. Le Fe^{2+} est ensuite transporté à travers la membrane grâce au co-transporteur apical divalent metal transporter 1 (DMT1), une protéine de 70 kDa formée de dix domaines transmembranaires capable de transporter le fer Fe^{2+} couplé à un proton. Une fois dans la cellule, le fer est, soit stocké sous une forme non réactive, grâce à la ferritine, soit il est livré à la circulation grâce à la ferroportine (FPN) localisée dans la membrane basolatérale. La FPN est une protéine de 67 kDa et 12 domaines transmembranaires exprimée aussi dans les macrophages où elle joue également un rôle primordial dans l'export du fer.

L'inactivation conditionnelle du gène codant pour la FPN induit une anémie ferriprive due à une retenue du fer dans les macrophages et dans les

entérocytes duodénaux [35]. Le fer Fe^{2+} transporté par la FPN est ensuite oxydé en Fe^{3+} par une ferroxidase membranaire indispensable (Hephaestine ou cybrd1), avant d'être transféré et capté par la Tf plasmatique pour distribution aux cellules de l'organisme.

Le fer peut également être absorbé sous forme héminique et métabolisé grâce à une enzyme appelée l'hème oxygénase dont l'isoforme majeure est hème oxygénase 1 (HO-1), libérant ainsi l'atome de fer. L'absorption de l'hème est plus efficace que l'absorption du fer inorganique mais le mécanisme est encore mal connu.

1.2 Régulation intracellulaire de l'absorption intestinale

L'identification de toutes ces protéines de transport, notamment DMT1, Dcytb et FPN, a été d'une grande importance pour les études de la régulation de l'absorption du fer à l'échelle cellulaire et moléculaire [34]. Le niveau d'expression de chacune d'elles est contrôlé par de multiples voies, dépendant de la composition en fer du régime alimentaire et des besoins de fer de l'organisme. Les données actuelles montrent que le facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie (HIF) et le système iron responsive element/iron regulatory proteins (IRE/IRP) sont des acteurs principaux dans les processus de régulation intracellulaire. En effet, il a été montré que la carence en fer induit l'expression simultanée de ces trois protéines par l'intermédiaire de l'isoforme HIF-2 et augmente ainsi l'absorption intestinale du fer [35]. Cependant, le système IRE/IRP est la voie qui a été la plus étudiée.

Les IRE sont des motifs nucléotidiques en forme de tige-boucle situés sur certains ARNm et reconnus par les deux protéines régulatrices, IRP1 et IRP2, qui jouent le rôle de senseurs du fer [36]. L'ARNm de DMT1 comporte un IRE à l'extrémité 3' non codante et il est stabilisé par IRP. En revanche, l'ARNm de FPN possède un IRE à l'extrémité 5' non codante et les IRP inhibent sa traduction.

L'invalidation spécifique de IRP1 et IRP2 dans l'intestin chez la souris diminue nettement DMT1 et augmente FPN, entraînant ainsi la mort de l'épithélium intestinal [38].

Ces résultats démontrent le rôle crucial des IRP dans le contrôle de l'homéostasie intracellulaire du fer dans les entérocytes et dans le contrôle de l'expression de DMT1 et de FPN. Par ailleurs, l'ARNm DMT1 est exprimé sous de multiples isoformes avec et sans l'élément 3'UTR-3' non codant et récemment, une nouvelle isoforme de FPN dépourvue de IRE a été également identifiée dans l'intestin [39].

Ces isoformes « non-IRE » doivent jouer un rôle important dans l'homéostasie générale du fer puisqu'elles peuvent permettre aux cellules intestinales d'absorber le fer vers l'organisme indépendamment de leur propre contenu en fer en cas de carence.

1.3 Régulation systémique de l'absorption intestinale

L'absorption intestinale du fer est surtout régulée négativement par l'hépcidine, une hormone du fer critique, sécrétée majoritairement par les

hépatocytes. Le mécanisme par lequel l'hepcidine régule négativement la sortie du fer de la cellule vers le plasma a été bien étudié dans les macrophages, où l'hepcidine se fixe sur la FPN et entraîne son internalisation et sa dégradation dans les lysosomes.

Dans les cellules duodénales, plusieurs travaux récents ont fait état d'un mécanisme différent, où l'hepcidine entraînerait dans un premier temps une diminution de l'expression de DMT1 plutôt que celle de la FPN [40][41]. En revanche, une augmentation permanente de l'hepcidine comme dans un modèle de souris transgénique par exemple, finit par induire une disparition complète de FPN à la membrane entérocytaire [42].

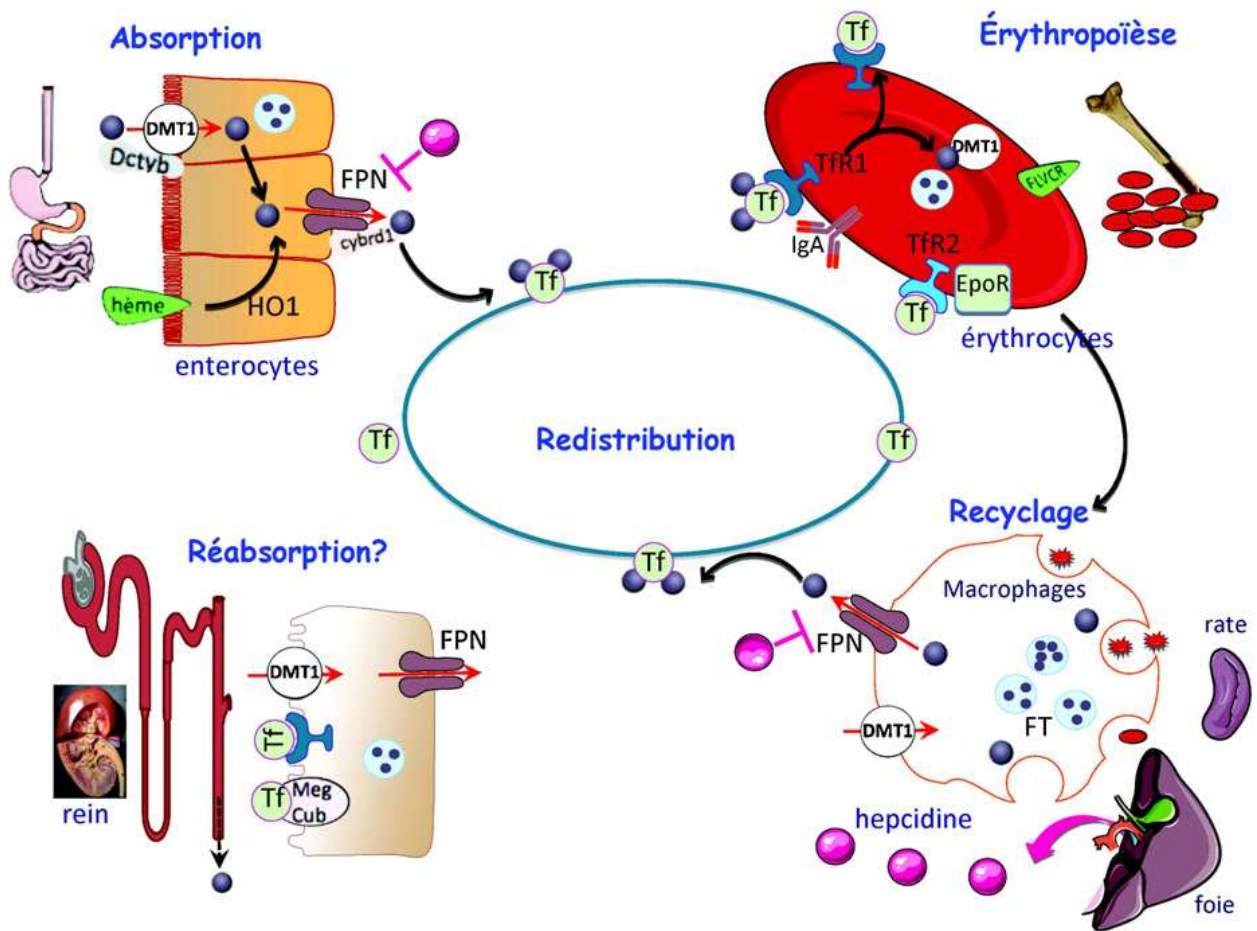


Figure 1 : Homéostasie du fer. [43]

Le métabolisme du fer fonctionne comme un circuit fermé. L'intestin absorbe le fer à partir des aliments et les macrophages stockent et recyclent le fer après phagocytose des globules rouges en fin de vie. Le fer dans la circulation est redistribué grâce à la Tf aux tissus cibles, notamment la moelle osseuse pour la maturation des précurseurs érythropoïétiques. Très peu de fer est filtré par le glomérule rénal, ce fer est totalement réabsorbé le long du néphron.

cybrd1 : Hephaestine ; DMT1 : co-transporteur Fe(II)-proton ; Dcyt B : duodéal cytochrome B ; EpoR : récepteur de l'érythropoïétine ; FPN : ferroportine ; FT : ferritine ; HO-1 :

hème oxygénase 1 ; Meg/Cub : le complexe mégaline/cubuline ; Tf : transferrine ; TFR1/2 : récepteur de la transferrine 1/2.

2. Érythrophagocytose et stockage du fer dans les macrophages

Les macrophages tissulaires (ou cellules réticuloendothéliales) sont les responsables majeurs du recyclage du fer et de sa redistribution à la moelle osseuse pour l'érythropoïèse (Cf. Figure 1). La source principale des réserves en fer macrophagiques provient de la phagocytose des érythrocytes sénescents et du recyclage du fer à partir de l'hémoglobine [44]. Dans les vésicules phagocytaires, l'hème est métabolisé par HO-1 et une fois dans le cytosol, le fer est, soit stocké dans la ferritine, soit exporté vers l'extérieur de la cellule grâce au seul exporteur FPN couplé à la céruloplasmine, une ferroxidase plasmaticque.

Les monocytes circulants peuvent également obtenir du fer à partir du plasma par la voie TfR1-DMT1, cette voie étant très minoritaire dans les macrophages tissulaires. La quantité de FPN présente à la surface des macrophages dépend de nombreuses régulations intra- et extracellulaires et contrôle directement le recyclage du fer héminique. En effet, la synthèse de FPN dans le macrophage est stimulée au niveau transcriptionnel par l'hème, par la voie Bach1-Nrf2, parallèlement à l'activation de HO-1, en particulier au cours du processus d'érythrophagocytose [45]. Ensuite, le fer libéré de la dégradation de l'hème stimule la synthèse de FPN en inactivant les IRP [46] et, enfin, la quantité de FPN à la membrane du macrophage est contrôlée de façon systémique par l'hepcidine circulante. La fixation de l'hepcidine sur FPN entraîne son internalisation et dégradation par les lysosomes [47]. La quantité

de FPN à la membrane des macrophages joue donc un rôle majeur dans le contrôle de la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse.

3. Stockage du fer dans le foie et régulation de la synthèse d'hepcidine

Le foie est un organe de stockage principal pour le fer. Dans des états de surcharge en fer génétiques associées à une augmentation de la saturation de la Tf, les hépatocytes deviennent le site majeur de dépôts de fer, entraînant des lésions tissulaires progressives, une cirrhose ou encore un carcinome hépatocellulaire. Du fer non lié à la Tf (non-transferrin bound iron [NTBI]) peut apparaître dans le plasma lorsque la saturation de la Tf est supérieure à 80 % [48] et ce NTBI serait transporté dans l'hépatocyte par le transporteur de cations divalents Zip 14 [49]. Les récepteurs CD163 et CD91, responsables du transport des complexes hémoglobine-haptoglobine et hème-hémopexine respectivement, contribuent à la surcharge en fer hépatocytaire, notamment dans les anémies hémolytiques [50].

Le fer est mis en réserve associé à la ferritine, un hétéropolymère de 24 sous-unités qui sont de deux types, une chaîne lourde (H-ferritine) et une chaîne légère (L-ferritine), formant une enveloppe sphérique avec une cavité centrale capable de stocker jusqu'à 4 500 atomes de fer.

Le foie joue un rôle central dans l'homéostasie du fer puisqu'il est le siège de la synthèse d'hepcidine [51]. Cette synthèse dépend de l'hémojuvéline (HJV) et des *bone morphogenic proteins* (BMP) (Cf Figure

2). L'HJV est une protéine extracellulaire, ancrée dans la membrane de l'hépatocyte par un groupement glycosyl-phosphatidylinositol (GPI) ; elle appartient à la famille des *repulsive guidance molecule* (RGM) et agit comme un co-récepteur des BMP, amplifiant l'activation de la voie SMAD en réponse à la fixation d'une BMP sur son récepteur [52]. Il semble que ce soit principalement BMP6 qui joue un rôle dans l'expression de l'hepcidine puisque les souris KO BMP6 développent une surcharge en fer sévère et un déficit quasi total d'expression de l'hepcidine [53][54], au même titre que les souris KO HJV [55].

Plusieurs études récentes suggèrent que l'augmentation de la saturation de la Tf est détectée par l'association HFE-TfR2 à la membrane de l'hépatocyte, ce système jouant le rôle de iron sensor [56]. On conçoit alors qu'une mutation affectant l'une ou l'autre de ces deux protéines (hémochromatose de type 1 ou 3) entraîne un défaut de régulation fine de la synthèse d'hepcidine et une augmentation lente et progressive de la saturation de la Tf, contrairement aux mutations hepcidine ou HJV (hémochromatose juvénile) qui s'accompagnent d'un déficit majeur de synthèse d'hepcidine et d'une surcharge en fer extrêmement précoce [57]. La surcharge en fer tissulaire entraîne une augmentation de synthèse de BMP6 mais aucune mutation de ce gène n'a encore été décrite chez l'homme. Il a aussi été proposé que BMP2 soit un activateur de la synthèse d'hepcidine dans le myélome multiple [58].

Enfin, la carence en fer est aussi détectée par le foie et se traduit par une répression de la synthèse d'hépcidine de façon à augmenter l'absorption intestinale du fer. Une nouvelle protéine impliquée dans cette régulation a été mise en évidence récemment ; il s'agit de la Matriptase 2 (MT2), une sérine protéase membranaire exprimée à la membrane de l'hépatocyte.

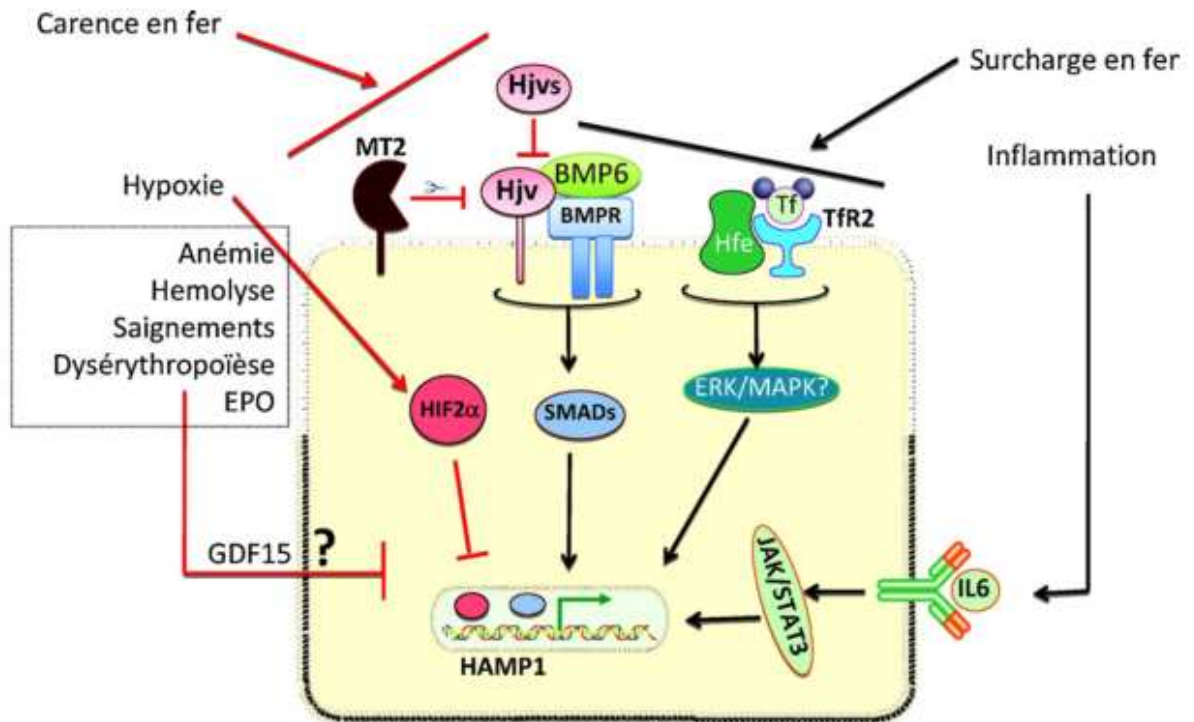


Figure 3 : Régulation de l'hépcidine dans le foie. [59]

L'expression de l'hépcidine est régulée par différents facteurs qui activent ou inhibent la transcription du gène HAMP1. Une surcharge en fer induit la voie BMP, BMP6 stimulé, vient se fixer sur son récepteur en interagissant avec l'HJV membranaire et active la voie SMAD puis la synthèse de l'hépcidine.

Parallèlement, le récepteur à la transferrine 2 (TfR2) en présence de la transferrine (Tf) interagit avec HFE et stimule la synthèse de l'hepcidine probablement via la voie Erk/MAPK. L'hepcidine est aussi stimulée en cas d'inflammation via la voie IL-6/JAK/STAT3. La transcription du gène HAMP1 est inhibée dans le cas d'une carence en fer, d'anémie, d'érythropoïèse inefficace et par l'Epo et GDF15 mais le mécanisme de ces régulations ne sont pas encore complètement élucidés. Les protéines Matriptase 2 (MT2, clivant l'HJV membranaire) et l'HJV soluble jouent un rôle important dans l'inhibition de la voie BMP/HJV/SMADS.

4. Fer et érythropoïèse

L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans le contrôle de l'homéostasie du fer, du fait de la grande quantité de fer nécessaire à la production journalière de 200 milliards de nouveaux globules rouges. Ce fer (environ 25 à 30 mg) provient essentiellement du recyclage du fer héminique par les macrophages, suite à la phagocytose et au catabolisme des globules rouges sénescents. Ce recyclage est principalement contrôlé par l'hepcidine plasmatique, l'expression de celle-ci étant fortement régulée par l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse.

4.1 Voie d'acquisition du fer des érythroblastes

Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse acquièrent leur fer par endocytose du complexe Fer(III)–Tf (Fe–Tf) fixé sur le récepteur à la Tf (TfR1 ou CD71). Le gène TfR1, présent sur le chromosome 3q39, est

fortement exprimé au cours de l'érythropoïèse, du stade de proérythroblaste jusqu'à l'érythroblaste tardif. Il existe une isoforme du récepteur à la Tf, TfR2, codé par un gène en 7q22, ne présentant que peu d'affinité pour le complexe Fe-Tf.

TfR1 est fortement exprimé sur les progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse, ainsi que sur de nombreuses autres cellules de l'organisme et sur les cellules cancéreuses, alors que l'expression de TfR2 est limitée au foie et aux érythroblastes.

TfR2 n'a probablement pas de rôle dans la captation du fer mais semble plutôt être une molécule de signalisation impliquée dans la régulation de l'hepcidine dans le foie, par interaction avec HFE. De façon intéressante, TfR2 interagit avec le récepteur à l'Epo dans les érythroblastes et augmente la voie de signalisation [60], alors que TfR1 interagit avec les IgA polymériques et le complexe Fe-Tf pour optimiser l'érythropoïèse à la fois dans les conditions normales et en situation d'hypoxie [61].

Une fois dans l'endosome, le fer est libéré de sa liaison à la Tf suite à l'acidification par une ATPase endosomale alors que l'apo-Tf reste fixée sur son récepteur avant d'être recyclée vers le plasma. Des protéines cargo de l'exocyste, un groupe de protéines qui orchestre les fusions vésiculaires, contribuent à ce recyclage, en particulier la protéine Sec15L1 [62]. *Six-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3* (Steap3), une ferri-reductase endosomale [63], catalyse la réduction du Fe(III) en Fe(II), permettant ensuite au fer de sortir de l'endosome par l'intermédiaire de DMT1, un co-transporteur

du fer et des protons. Une fois dans le cytosol, la majorité du fer est adressée à la mitochondrie pour participer à la synthèse d'hème et à l'assemblage des centres Fe-S.

4.2 *Régulation de l'acquisition du fer et de la synthèse d'hème*

Plusieurs mécanismes permettent de coordonner l'acquisition du fer et la synthèse d'hème dans les cellules érythroïdes. La synthèse d'hème nécessite l'activation d'une cascade de réactions enzymatiques, permettant la production de plusieurs porphyrines et l'incorporation en étape finale d'un atome Fe(II) dans la dernière molécule, la protoporphyrine IX (PPIX), donnant naissance à la molécule d'hème [64]. Cette étape est catalysée par la ferro-chélatase.

Lorsque les apports en fer sont limités, le système IRE/IRP réprime la synthèse d'ALAS2, la forme érythroïde de la première enzyme de synthèse d'hème, pour éviter la formation de proto-porphyrine IX en excès et augmente la stabilité de l'ARNm codant pour TfR1, de façon à augmenter la captation du fer. En condition de carence en fer, les IRP gardent leur conformation native qui leur confère une forte affinité de liaison aux IRE et en particulier à l'IRE présent dans la région 5* non codante de l'ARNm ALAS2 de façon à réprimer sa traduction alors que la fixation des IRP sur les IRE présents dans la région 3* non codante de l'ARNm TfR1 stabilise l'ARNm.

Ce système n'est cependant pas suffisant pour éviter l'accumulation de PPIX dans les carences en fer sévères mais dans ce cas là, c'est

principalement de la Zn-PPIX qui s'accumule, du fait du manque de disponibilité du fer. La mesure de la Zn-PPIX érythrocytaire est un index fiable de carence en fer. Dans le même temps, la carence en hème associée au déficit en fer active une kinase de stress (*heme-regulated inhibitor* [HRI]) qui va phosphoryler le facteur d'initiation de la traduction eIF2, empêchant la régénération du GDP en GTP et inhibant la traduction des ARNm cellulaires [65]. Ce système permet d'éviter l'accumulation de chaînes globine en excès par rapport à l'hème.

Les érythroblastes peuvent aussi se défendre contre l'excès d'hème en activant l'hème oxygénase ou en exportant l'hème grâce à la protéine FLVCR, un exporteur d'hème, exprimé surtout au stade pro-érythroblaste, à un stade où la synthèse de globine n'est pas encore activée [66] ou encore lutter contre l'excès de fer puisque FPN semble pouvoir être exprimée sur les érythroblastes [39].

4.3 Régulation de l'hepcidine par l'érythropoïèse

L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle prépondérant dans la régulation de la synthèse d'hepcidine [51]. Ainsi, toute situation qui stimule l'érythropoïèse réprime complètement la synthèse d'hepcidine, qu'il s'agisse de saignements, d'hémolyse, de dysérythropoïèse, d'hypoxie ou tout simplement d'injection d'Epo. Cette répression est une régulation forte qui s'exerce malgré la présence d'une inflammation ou d'une surcharge en fer. Cette observation a permis d'expliquer la situation paradoxale connue depuis longtemps sous le nom de *iron-loading anemia* [67], dans laquelle une

dysérythropoïèse comme dans la thalassémie intermédiaire ou les syndromes myélodysplasiques, s'accompagne d'une surcharge en fer en dehors de toute transfusion [68].

Dans ce cas, la surcharge en fer est principalement hépatocytaire, secondaire à une saturation de la Tf élevée résultant de l'augmentation de l'absorption intestinale du fer, au contraire de la surcharge post-transfusionnelle qui est, avant tout, macrophagique. Le mécanisme de cette répression de l'expression de l'hepcidine n'est pas encore connu avec précision. Le *growth differentiation factor 15* (GDF15), produit par les érythroblastes aux stades de maturation tardive, est très augmenté dans le plasma des patients atteints d'une dysérythropoïèse et il a été proposé que ce facteur réprime l'hepcidine, par un mécanisme encore mal élucidé [69]. La contribution de GDF15 au contrôle de l'hepcidine en fonction des variations des taux d'Epo n'est pas connue non plus.

*Aspect Pathologie du métabolisme
du fer :*

En dépit de l'évolution des connaissances sur la régulation de l'homéostasie du fer, les marqueurs disponibles pour l'étude du statut martial ont peu évolué. Le diagnostic de la carence en fer repose principalement sur le dosage de la ferritine. Une ferritine basse ($<15 \mu\text{g/L}$) suffit au diagnostic mais une ferritine normale ne peut exclure une carence en fer, en particulier dans un contexte inflammatoire. Le récepteur soluble de la transferrine et les paramètres érythrocytaires, pourcentage de globules rouges hypochromes ou contenu en hémoglobine des réticulocytes, peuvent alors apporter une aide au diagnostic. L'intérêt clinique du dosage de l'hepcidine au cours des carences martiales reste à évaluer. Le dépistage de la surcharge en fer ou hémochromatose repose sur une augmentation de la saturation de la transferrine ($> 45 \%$) associée à une ferritine élevée (femme $> 200 \mu\text{g/L}$, homme $> 300 \mu\text{g/L}$). Le diagnostic d'hémochromatose primitive est ensuite confirmé par l'étude génétique. La figure suivante représente la répartition du fer dans l'organisme (Cf. figure 3)

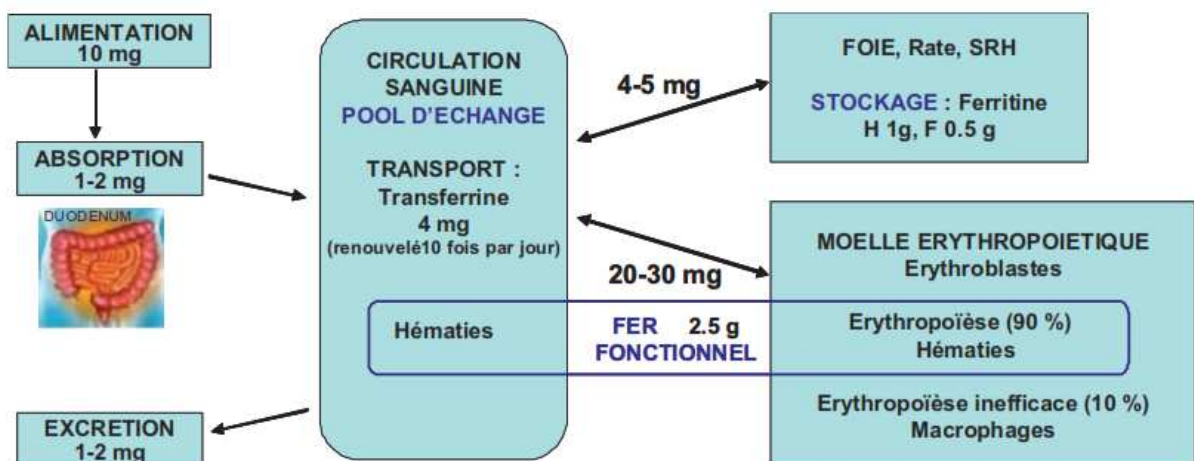


Figure 3 : Répartition du fer dans l'organisme. [70]

I. Paramètres de l'exploration du fer :

1. Fer circulant :

Bien que le dosage du fer sérique (ou plasmatique) reste inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale, sa mesure isolée n'a pas d'intérêt. En effet, la concentration du fer peut varier du simple au double dans une même journée en raison de l'existence d'un cycle nyctéméral et de brusques variations liées aux mouvements du fer dans l'organisme. Chez l'adulte, les valeurs usuelles du fer plasmatique varient de 10 à 30 $\mu\text{mol/L}$, avec des valeurs plus faibles chez la femme. Il est recommandé de prélever le patient à jeun le matin afin de limiter la variabilité des résultats liée au cycle nyctéméral.

Les travaux de C. Ricos ont montré que le fer plasmatique est un paramètre à forte variation interindividuelle (26,5 %) et intra-individuelle (23,2 %) pour lequel l'imprécision et l'erreur totale acceptables sont élevées (13,3 % et 30,7 %, respectivement) [71]. Les normes d'acceptabilité analytique issues des résultats des évaluations externes de la qualité publiées en 1999 par A. Vassault et le groupe de travail de la Société française de biologie clinique (SFBC) étaient, à une concentration de 20 $\mu\text{mol/l}$, de 5 % pour l'imprécision et 20 % pour l'erreur totale [72].

La différence cliniquement significative avec une probabilité de 95 % entre deux mesures du fer chez un même individu calculée en utilisant la variation intra-individuelle (23,2 %) et l'imprécision analytique (5 %) est de $\pm 65,7$ %, ou de $\pm 64,5$ % avec une imprécision de 2 % [73]. Les variations

cliniquement pertinentes de fer sont donc très élevées, expliquant la difficulté d'interprétation des résultats des dosages de fer et son inutilité comme dosage isolé.

Le fer circulant (pool d'échange) est transporté par la transferrine, glycoprotéine de 80 kDa de masse moléculaire, synthétisée par le foie, dont la demi-vie est de 8 jours, et qui possède deux sites de fixation pour le fer. La transferrine est un paramètre à faible variation interindividuelle (4,3 %) et intra-individuelle (3 %) pour lequel l'imprécision et l'erreur totale basées sur la variation biologique sont faibles et difficilement atteignables (1,5 % et 3,8 %, respectivement) [71].

Les normes d'acceptabilité analytique fixées par la SFBC étaient, à une concentration de 2 g/L, de 6 % pour l'imprécision et 10,5 % pour l'erreur totale [72]. La différence cliniquement significative avec une probabilité de 95 % entre deux mesures de la transferrine chez un même individu calculée en utilisant la variabilité intra-individuelle (3 %) et l'imprécision analytique (6 %) est de $\pm 18,6$ %, ou de $\pm 11,3$ % avec une imprécision de 2,8 % [74]. Une faible variation de transferrine est donc cliniquement pertinente.

L'exploration du fer circulant s'effectue par le dosage couplé du fer plasmatique et de la transferrine qui permet le calcul du coefficient de saturation de la transferrine (CST), selon la formule : $\text{CST (\%)} = \left\{ \frac{\text{concentration en fer plasmatique (\mu\text{mol/L})}}{[2/80\ 000 \times 10^6 \times \text{concentration en transferrine (g/L)]} \right\} \times 100$. Le calcul du CST, remplace la mesure de la capacité totale de fixation qui était utilisée lorsque les dosages immunologiques de la transferrine n'étaient pas

disponibles. Le CST est habituellement compris entre 20 et 40 % et son principal intérêt est d'orienter vers une surcharge en fer lorsque sa valeur dépasse 45 %. La diminution du CST en dessous de 16 % est observée dans les carences en fer à un stade avancé. Un syndrome inflammatoire se traduit aussi par une baisse du CST. Cependant dans ce cas, la diminution du fer plasmatique n'est pas due à une carence en fer.

2. Fer hématopoïétique

Le fer du pool circulant est capté par les cellules hématopoïétiques pour constituer le pool fonctionnel permettant la synthèse de l'hémoglobine (Hb). Un récepteur membranaire spécifique de la transferrine permet cette captation. Ce récepteur est ubiquitaire mais 80 % des récepteurs de la transferrine sont érythroblastiques. La méthode de référence de diagnostic de la carence martiale repose sur l'exploration directe du pool hématopoïétique par mise en évidence des sidéroblastes médullaires par la coloration de Perls. Ceci impose de réaliser une ponction sternale qui est un geste invasif rarement pratiqué. Afin de pallier à cet inconvénient, divers paramètres hématologiques et biochimiques sanguins ont été développés pour l'étude directe et indirecte du pool fonctionnel de fer.

Les paramètres de routine de la numération sanguine (Hb, VGM, TCMH et indice de distribution des globules rouges) constituent un moyen peu sensible et non spécifique d'évaluer le pool de fer fonctionnel. De nouveaux paramètres érythrocytaires plus sensibles pour détecter une érythropoïèse ferriprive ont été développés sur les analyseurs de cytologie. L'analyse par cytométrie en flux des réticulocytes permet la détermination de leur contenu en hémoglobine (CHr) et

détecte précocement une érythropoïèse ferriprive (48 h) en étudiant les cellules déficientes en fer dès qu'elles sont libérées dans la circulation sous forme de réticulocytes ; les valeurs usuelles s'étendent de 28 à 34 pg [74]. Chez les personnes saines, le rapport entre CHr et TCMH est > 1 . Un manque récent de fer se voit par l'inversion de ce rapport (< 1). Le pourcentage de globules rouges hypochromes (% HYPO) défini comme le pourcentage de globules rouges ayant une concentration en Hb inférieure à 28 g/dL renseigne sur le statut érythropoïétique au cours des 3 à 4 derniers mois en raison de la durée de vie des érythrocytes (120 jours) [75][76]. Les valeurs usuelles du % HYPO chez les sujets sains varient de 2 à 5 % selon les auteurs [74][76]. Des valeurs du % HYPO > 5 % indiquent qu'il existe une érythropoïèse ferriprive et des valeurs > 10 % sont retrouvées en cas d'anémie ferriprive.

La ferrochélatase catalyse l'étape finale de la synthèse de l'hème, l'incorporation du fer dans la protoporphyrine IX. 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 à zinc remplace l'hème. Une protoporphyrine à zinc augmentée signale qu'il n'y a pas assez de fer pour la synthèse de l'hème. Elle témoigne ainsi d'une érythropoïèse ferriprive, c'est-à-dire d'un manque de fer fonctionnel. Une fourniture insuffisante de fer pour l'érythropoïèse peut provenir non seulement d'une carence martiale mais aussi d'un trouble de la distribution du fer ou de situations dysérythropoïétiques (syndrome myélodysplasique, saturnisme, thalassémie majeure). La protoporphyrine à zinc peut être dosée par une méthode fluorométrique simple, rapide et très peu onéreuse. Très peu développé en France, le dosage de la

protoporphyrine à zinc est très utilisé dans de nombreux pays, en particulier pour les études épidémiologiques sur de grandes cohortes [77].

Le récepteur soluble de la transferrine (RsTf) est la forme monomérique circulante du récepteur cellulaire. Sa concentration plasmatique est proportionnelle à la quantité totale des récepteurs membranaires présents à la surface des cellules qui dépend quant à elle du nombre de précurseurs érythrocytaires et de l'apport de fer à l'organisme. La déterminante la plus importante de la concentration de RsTf est l'activité érythropoïétique médullaire. Des concentrations basses se voient dans l'hypoplasie médullaire, comme c'est le cas dans l'insuffisance rénale chronique, les anémies aplasiques ou après chimiothérapie intensive. Des concentrations très faibles correspondent à une érythropoïèse diminuée. Des concentrations augmentées, jusqu'à 20 fois la norme, se voient dans les situations de stimulation de l'érythropoïèse, par exemple les anémies hémolytiques, les syndromes thalassémiques graves, les anémies mégalo-blastiques et les syndromes myélodysplasiques. Le RsTf n'est un paramètre de l'activité érythropoïétique que lorsque les réserves de fer sont suffisantes. Si elles sont épuisées et s'il n'y a plus assez de fer disponible pour l'érythropoïèse, l'expression du récepteur de la transferrine est augmentée, tout comme la densité des récepteurs sur les précurseurs érythrocytaires.

C'est ainsi que le RsTf augmente proportionnellement aux besoins en fer. L'intérêt du RsTf est que sa concentration n'est pas modifiée par l'existence d'un syndrome inflammatoire [78]. L'inconvénient du dosage du RsTf est que, malgré le développement d'un standard de référence, les réactifs commercialisés

ne sont actuellement pas standardisés et les valeurs usuelles diffèrent du simple au double d'un réactif à l'autre, ce qui impose d'utiliser le même réactif pour le suivi d'un patient [79]. De plus, la variation biologique bien qu'encore peu évaluée semble assez élevée avec une variation interindividuelle de 20,8 % et intra-individuelle de 13,6 % et doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats. Le dosage du RsTf est inscrit à la nomenclature et n'est actuellement pas cumulable avec celui de la ferritine. Cependant, le rapport RsTf/Log ferritine permettrait une estimation fiable du fer corporel et son calcul peut s'avérer utile pour le diagnostic de carence en fer associée à un syndrome inflammatoire [80][81].

3. *Fer de réserve :*

Le fer du pool circulant peut être stocké pour constituer un pool de réserve intracellulaire, principalement au niveau hépatique. Le fer est stocké au sein de la ferritine, macromolécule protéique, pouvant contenir jusqu'à 4 500 atomes de fer. La mesure directe du fer tissulaire impose de pratiquer une biopsie hépatique qui trouve principalement son intérêt dans l'exploration des surcharges avérées en fer (coloration de Perls des macrophages et fer pondéral). Il est possible de recourir à l'imagerie (IRM) pour mettre en évidence une surcharge en fer hépatique ou cardiaque.

L'exploration indirecte du pool de réserve repose sur les dosages de la ferritine sérique ou plasmatique et érythrocytaire. Chez le sujet sain, la concentration en ferritine plasmatique ou érythrocytaire est corrélée à la ferritine tissulaire et donc au fer de réserve. L'augmentation de 1 µg/L de la

concentration en ferritine correspond au stockage de 8 mg de fer. Cette relation n'est plus valable au-delà de 1 000 µg/L car la ferritine tissulaire s'agrège alors sous forme d'hémosidérine insoluble. La diminution de la concentration en ferritine plasmatique et/ou érythrocytaire est pathognomonique de la carence en fer. Une ferritine plasmatique < 15 µg/L est le reflet de réserves en fer épuisées et une ferritine < 30 µg/L témoigne de réserves insuffisantes [82].

Une ferritine basse prouve donc que le fer en réserve est insuffisant, mais pas que l'érythropoïèse est concernée, et de ce fait elle ne permet pas de dire si une anémie est imputable à une carence martiale ou non. Des augmentations de la concentration de ferritine, indépendantes des réserves de fer, sont fréquentes et peuvent masquer une carence martiale. Etant une protéine de la phase aiguë, son taux augmente dans les états inflammatoires aigus et chroniques (pathologies malignes, infections chroniques, maladies auto-immunes). Une fois les infections aiguës guéries, la ferritine peut rester augmentée jusqu'à 5 semaines ; elle est également augmentée dans les hépatopathies. Dans de telles situations, mais aussi quelques semaines après injection intraveineuse de fer, la concentration de ferritine n'a plus aucun rapport avec les réserves de fer : il peut y avoir une carence martiale malgré un taux de ferritine normal [83]. La ferritine érythrocytaire serait peu sensible à l'inflammation mais son dosage est rarement pratiqué en l'absence d'automatisation de la phase de lavage des érythrocytes.

4. Systèmes de régulation :

L'étude des mutations du gène HFE est aujourd'hui l'élément central de confirmation du diagnostic d'hémochromatose primitive. L'hepcidine est

considérée comme l'hormone de régulation de l'homéostasie du fer et son dosage pourrait s'avérer utile. Cependant les études réalisées chez des sujets sains ou au cours de diverses pathologies sont en général réalisées sur un petit nombre de sujets. A ce jour, une seule étude visant à déterminer les valeurs usuelles chez des sujets sains a été réalisée sur un grand nombre de sujets ; les intervalles de référence calculées à 95 % sont de 1,7 à 65,0 µg/L chez l'homme (n = 1 066) et de 1,4 à 64,7 µg/L chez la femme (n = 882) [84].

Le dosage de l'hepcidine est vraisemblablement amené à se développer mais son intérêt clinique reste à évaluer. Plusieurs études récentes ont montré une forte corrélation de l'hepcidine avec la ferritine et concluent donc que son dosage isolé est inutile [84][85][86]. Le dosage de l'hepcidine pourrait être utile en association avec le CHr, en remplacement du rapport RsTf/Log ferritine [85]. Enfin, les dosages d'hepcidine pourraient s'avérer utiles si l'hepcidine était utilisée en thérapeutique [87].

5. Autres éléments d'exploration :

5.1 Céruloplasmine et activité ferroxidase

Les dosages de la céruloplasmine et de son activité ferroxidase permettent d'explorer les surcharges en fer au cours desquelles existe paradoxalement, conjointement à une hyperferritinémie, un abaissement marqué du fer sérique et de la saturation de la transferrine. Ils peuvent permettre d'évoquer le diagnostic d'acéruoplasminémie soit héréditaire [88] soit acquise après exposition au zinc [89].

5.2 *Dosage des formes anormales de fer*

Le fer non lié à la transferrine étant potentiellement toxique, de même que le fer plasmatique réactif, des méthodes de dosage ont été développées [90] et permettent de quantifier ces espèces chimiques de fer. Ce type de fer est particulièrement mis en évidence chez des patients présentant de fortes surcharges en fer avec élévation de la saturation de la transferrine comme lors des thalassémies où fer non lié à la transferrine atteint des valeurs de 5 à 10 M et au cours des hémochromatoses génétiques (1 à 3 M).

5.3 *Mise en évidence de mutations*

La suspicion d'une maladie génétique doit faire rechercher une mutation sur le gène en cause. Dans le cadre des surcharges en fer, la recherche de la mutation, en cause dans 80 % des surcharges en fer génétiques (mutation C282Y du gène HFE), est aisément réalisable en routine dans un laboratoire de biologie moléculaire. En revanche, d'autres recherches peuvent nécessiter la mise en œuvre du séquençage complet du ou des gènes d'intérêt réalisé dans des laboratoires spécialisés organisés en réseau sur le territoire national. Ces analyses sont coûteuses et imposent de bien définir les critères de décision. Le centre de référence des surcharges en fer rares d'origine génétique peut guider la réalisation de ces recherches génétiques spécifiques.

Le séquençage des gènes permet d'identifier des variants, qui sont soit des mutations délétères soit des polymorphismes. La confirmation du caractère pathologique d'un variant méconnu nécessite la réalisation d'enquête

familiale afin de vérifier la ségrégation de la mutation et de la pathologie. De plus, des études fonctionnelles recherchant l'impact des mutations sur l'épissage et/ou l'adressage et/ou la fonction de la protéine peuvent être envisagées.

II. Pathologies liées au fer

1. Carences en fer :

1.1 Principales étiologies :

On distingue classiquement les carences d'apport et les pertes excessives ; on peut y ajouter des problèmes d'utilisation du fer.

Les carences d'apport peuvent provenir de besoins augmentés comme pour les nourrissons, les enfants, les adolescents et les sujets dialysés traités par l'érythropoïétine (EPO) dont la maladie rénale a touché le tissu produisant l'EPO, principal facteur de croissance pour l'érythropoïèse médullaire ; ces carences ne sont donc que relatives à ces besoins augmentés. Par ailleurs, on peut noter des apports diminués en fer dans les régimes déséquilibrés (comme chez les végétariens et les végétaliens) et certaines malabsorptions (grêle court...). Les pertes excessives proviennent essentiellement de saignements, soit digestifs chroniques (ulcères gastriques, hémorragies intestinales ou rectales), soit gynécologiques chroniques ou itératifs (ménorragies, maladies hémophiliques à taux bas...). Enfin, plus rarement on retrouvera un problème d'utilisation du fer, soit sur son entrée digestive et/ou cellulaire (mutations

rares), soit sur son transport par la transferrine (catabolisme exagéré, fuite urinaire par altération glomérulaire).

1.2 Diagnostic général des carences en fer

La carence en fer est la plus fréquente des carences nutritionnelles et toucherait 1 milliard d'individus à travers le monde. La prévalence est variable selon l'âge (prématuré, période de croissance), le sexe (femme), l'état physiologique (grossesse), l'environnement et le niveau socio-économique (apports alimentaires). Les signes cliniques de la carence en fer sont frustrés et souvent confondus avec les signes d'anémie qui n'est que le stade ultime de la carence. Ce stade est habituellement précédé d'un épuisement des réserves, suivi d'une érythropoïèse ferriprive aboutissant à l'anémie qui se manifeste par des signes cliniquement visibles tel que pâleur, fatigue et essoufflement avec tachycardie, signes peu spécifiques du type d'anémie et encore moins de son origine . La figure 4 représente l'évolution schématique des différents paramètres biochimiques au cours des différents stades de la carence martiale.

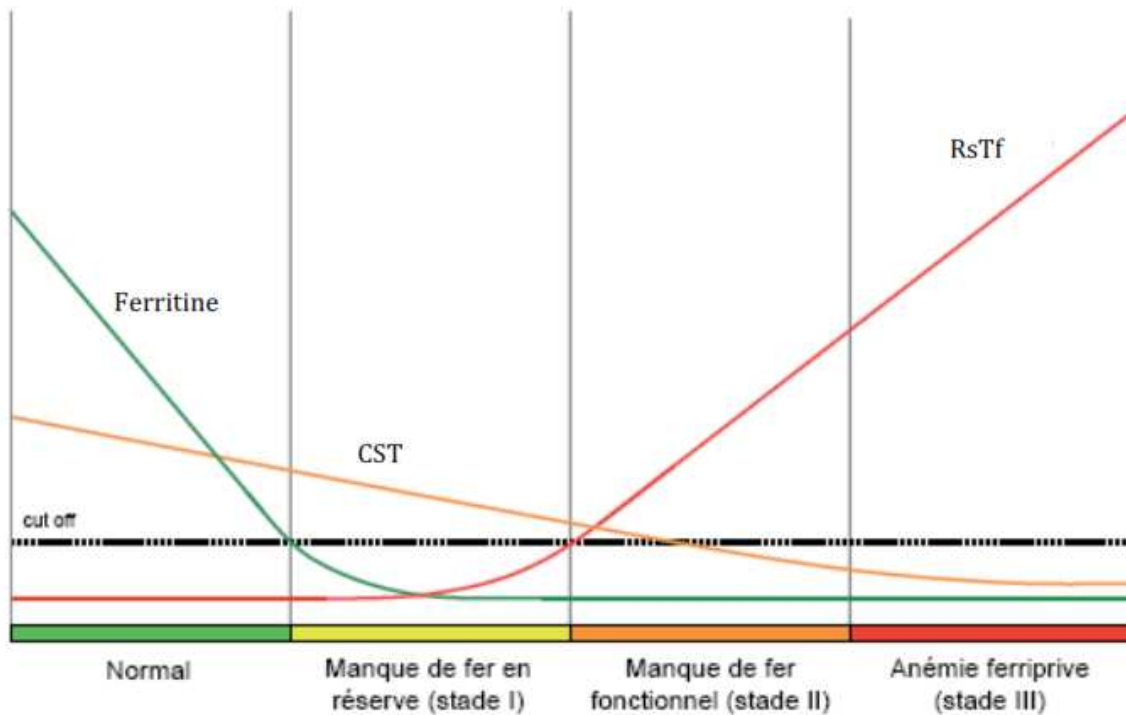


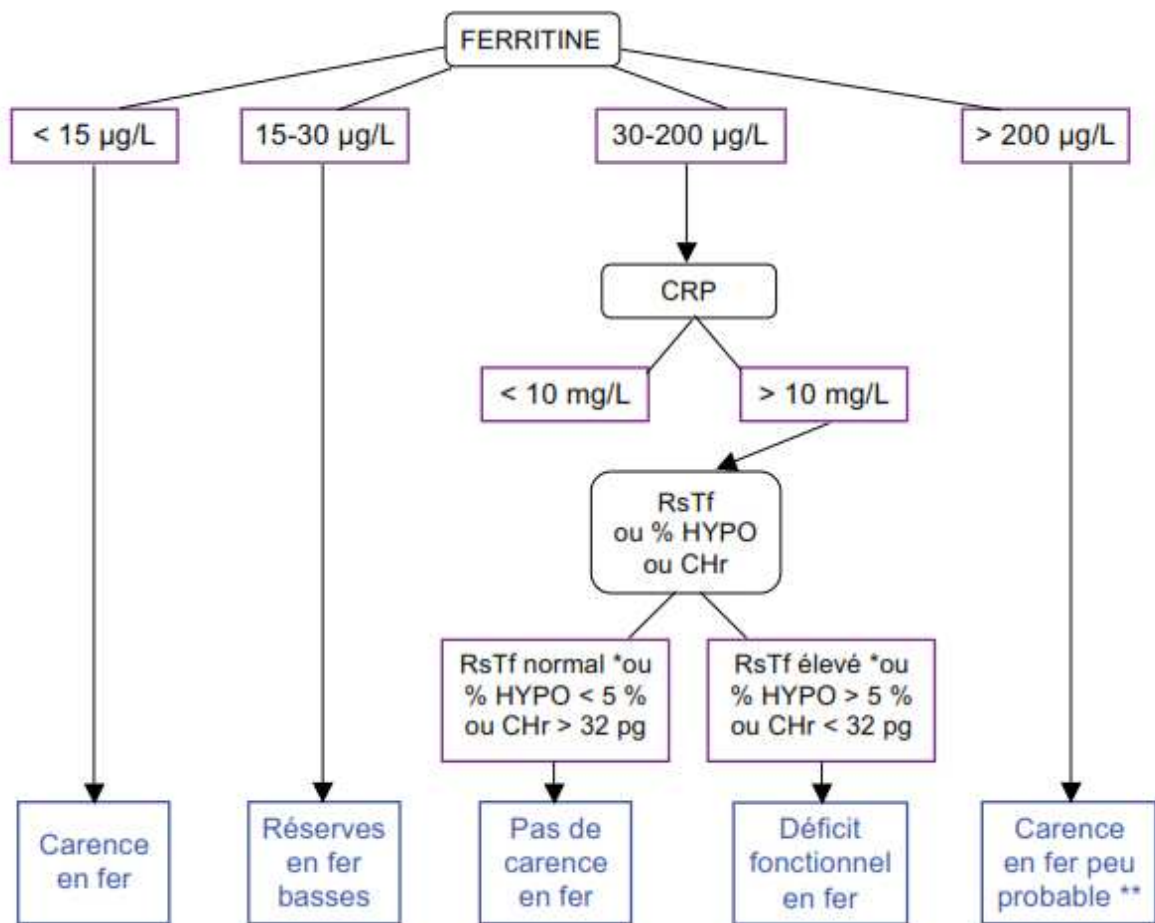
Figure 4 : Représentation schématique de l'évolution des différents paramètres biochimiques au cours des différents stades de la carence martiale. [91]

Le diagnostic de la carence en fer doit se faire en première intention par le dosage de la ferritine sérique ou plasmatique [92][93]. Une ferritine inférieure à 15 µg/L signe une carence en fer et une ferritine comprise entre 15 et 30 µg/L est le témoin de réserves en fer basses [92].

Le diagnostic des carences en fer est aisé lorsque la carence est isolée mais plus complexe en cas de pathologie associée (insuffisance rénale, cancer, maladies inflammatoires); c'est pourquoi une ferritine normale doit faire doser la CRP (protéine C-réactive). Si une ferritine < 15 µg/L signe toujours une

carence en fer, il ressort d'une importante méta-analyse que le seuil serait $< 30 \mu\text{g/L}$ dès que la CRP est augmentée ($> 5 \text{ mg/L}$) [94]. Des concentrations normales de ferritine et de CRP écartent une carence en fer. Une ferritine élevée, quelle que soit la valeur de la CRP, rend peu probable une carence en fer. Le seuil d'exclusion de la carence en fer est $> 100 \mu\text{g/L}$ ou $> 200 \mu\text{g/L}$ en fonction du contexte clinique. Pour des valeurs intermédiaires de ferritine coexistant avec une CRP augmentée, le dosage du récepteur soluble de la transferrine peut être proposé [95].

La diminution du contenu en Hb des réticulocytes et l'augmentation du pourcentage d'érythrocytes hypochromes sont d'excellents marqueurs d'érythropoïèse ferriprive mais restent peu réalisés en pratique courante. La valeur de CRP retenue comme témoin d'une inflammation et par conséquent d'interférence sur la ferritinémie varie selon le contexte physiopathologique entre 5 et 30 mg/L [94][96]. La figure 5 présente un schéma général de diagnostic de la carence en fer basé sur un dosage initial de ferritine.



* seuil à adapter en fonction du réactif utilisé.
 ** sauf patients insuffisants rénaux en hémodialyse.

Figure 5 : Schéma général de diagnostic de la carence en fer basé sur la ferritine.[97]

L'interprétation des marqueurs du statut martial se fait parallèlement à celle des paramètres classiques de la numération globulaire. Lorsque le diagnostic de carence en fer est établi, il convient d'en évaluer la gravité, comme la présence d'une anémie, ainsi que d'en rechercher la cause afin de proposer un traitement adapté.

1.3 Carence en fer et grossesse

Les réserves en fer de la femme sont faibles et souvent insuffisantes pour assurer la consommation de fer d'une grossesse qui s'élève à 800 mg de fer. L'objectif est de prévenir la carence en fer fœtale, délétère pour le développement physique et intellectuel, en évitant la survenue d'une carence chez la femme enceinte. Il faudrait évaluer les réserves en fer au début de la grossesse pour traiter les femmes qui ont des réserves basses. En France, il existe une recommandation de l'ANDEM de 1996 qui préconise un dosage de ferritine et une numération à la fin du 1er trimestre mais ne propose pas d'attitude thérapeutique en fonction des résultats. La dernière recommandation de la HAS en 2007 est d'éventuellement faire une numération lors de la 1^{re} consultation prénatale. Cette recommandation est inadaptée à l'évaluation du statut martial puisqu'elle ne détecte que les anémies constituées et n'évalue pas les réserves. La supplémentation en fer devrait être adaptée aux concentrations de ferritine mesurées en début de grossesse.

Des études scandinaves proposent ainsi des recommandations en fonction des concentrations de ferritine mesurées à 18 semaines d'aménorrhée. Si la ferritine est $> 70 \mu\text{g/L}$, les réserves sont correctes et l'administration de fer est

inutile et déconseillée. Si la ferritine est comprise entre 15 et 70 $\mu\text{g/L}$, les réserves sont trop faibles pour assurer la consommation liée à la grossesse et l'administration de fer par voie orale jusqu'à la fin de la grossesse est recommandée, à la dose de 40 mg / jour si la ferritine est entre 30 et 70 $\mu\text{g/L}$ ou à la dose 60 à 80 mg/jour si la ferritine est entre 15 et 30 $\mu\text{g/L}$. Enfin, si la ferritine est $< 15 \mu\text{g/L}$, il existe une carence en fer qui doit être traitée par 100 mg de fer par jour [98][99]. En l'absence de recommandations spécifiques en France, ces recommandations pourraient être appliquées.

1.4 *Carence en fer en pédiatrie*

Les réserves en fer à la naissance sont de l'ordre de 75 mg/kg. De la naissance à 4 mois, la diminution physiologique de l'Hb compense le développement du volume sanguin lié à la croissance et les besoins en fer sont couverts quel que soit le mode d'allaitement. Le risque de carence avant 6 mois chez un enfant normal né à terme est faible.

Après 4 mois, les réserves en fer dépendent directement de l'apport alimentaire puisque le fer alimentaire représente 30 % du fer nécessaire à l'érythropoïèse chez le nourrisson alors qu'il n'en représente que 5 % chez l'adulte. Les besoins alimentaires en fer à 1 an sont estimés à 1 mg/jour/kg et ne sont pas atteints en cas d'allaitement prolongé.

Après 18 mois, le ralentissement de la vitesse de croissance et la diversification alimentaire conduisent à une diminution du risque de carence martiale. Si la carence en fer est fréquente chez le nourrisson, les critères

diagnostiques restent mal définis en l'absence de valeurs de référence établies sur des effectifs suffisants pour la plupart des marqueurs utilisés. Il semblerait que la ferritine sérique soit élevée à la naissance avec une médiane à 134 $\mu\text{g/L}$ chez le nouveau-né à terme et un intervalle de référence compris entre 40 et 309 $\mu\text{g/L}$ (n = 308, terme > 37 semaines) [100].

La ferritine diminue ensuite et serait un bon reflet des réserves chez l'enfant mais les seuils à utiliser restent mal fixés. En effet, seules deux études ont évalué, sur des effectifs suffisants, les valeurs de référence pour différentes tranches d'âge entre 0 et 18 ans mais les tranches d'âge ne sont pas exactement superposables et les valeurs obtenues diffèrent [101] [102]. Les résultats de l'étude la plus récente montrent que les valeurs médianes de ferritine diminuent avec l'âge de la naissance à 3 ans puis augmentent entre 3 et 18 ans et que le 2,5e percentile est inférieur à 9 $\mu\text{g/L}$ quelle que soit la tranche d'âge [102]. La prévalence de la carence en fer des différentes études épidémiologiques serait surévaluée par l'utilisation de seuils de ferritine trop élevés, à 10 ou 12 $\mu\text{g/L}$ le plus souvent. Le dosage du récepteur soluble de la transferrine a été proposé pour le diagnostic de carence en fer mais l'absence de standardisation du dosage pénalise les rares études visant à établir des seuils en pédiatrie. De plus, l'augmentation du RsTf apparaît peu sensible pour établir le diagnostic de carence en fer sans anémie chez l'enfant entre 1 et 6 ans et le rapport RsTf/Log ferritine lui serait préférable [103].

1.5 Carence en fer et infections

Le fer est un minéral indispensable à la survie de la plupart des micro-organismes. Les bactéries, les parasites et les virus se sont adaptés pour détourner à leur profit les différentes formes du fer qui existent chez leurs hôtes. Mais, leurs hôtes ont développé des mécanismes qui rendent le fer indisponible aux pathogènes, tout en permettant son utilisation pour leurs propres besoins (défense anti-infectieuse non spécifique).

Il existe donc une compétition entre le pathogène et l'hôte pour l'utilisation du fer. Ainsi, la lactoferrine sécrétée dans le lait et produite dans de nombreuses sécrétions externes et la lipocaïne sécrétée par différents tissus et cellules, comme le rein, le poumon et les polynucléaires neutrophiles, présentent une forte affinité pour le fer privant de cet élément les bactéries et les parasites présents dans l'environnement.

Un défaut de production ou d'activité de ces protéines captant le fer augmente le risque de développement de certaines maladies infectieuses, comme l'infection intestinale à *Escherichia coli*, mais aussi les infections à bactéries intracellulaires (mycobactéries, chlamydia...). La réplication de certains virus dépend du fer, comme par exemple pour le HIV-1 en activant NF- κ B dans les macrophages et par accumulation de fer intra-cytoplasmique ; il en résulte une augmentation de la production virale liée au déroutage du fer vers ces cellules. Il existe aussi des interactions entre métabolisme du fer et immunité ; dans de nombreux tissus l'accumulation de fer dans les macrophages est associée à l'inflammation chronique.

Des études transversales ou rétrospectives ont montré des corrélations inverses entre la prévalence d'infections comme l'hépatite C, le VIH, le paludisme et la tuberculose et la carence en fer. Étant donné la prévalence élevée de la carence en fer dans certaines populations particulièrement exposées (femmes enceintes et enfants de pays en voie de développement), des programmes de supplémentation de l'alimentation en fer ont été engagés. Des résultats parfois contradictoires ont été obtenus, avec soit un effet bénéfique de la supplémentation, soit un effet délétère avec une augmentation de mortalité infantile, en particulier dans les zones de forte endémie palustre. Il semble donc imprudent d'administrer du fer sans réelle justification. L'établissement du statut martial par les examens biologiques devenus simples (ferritinémie, coefficient de saturation de la transferrine) devrait suffire dans un contexte pathologique donné; prudence et bon sens devraient prévaloir [104].

1.6 Carence en fer et anémie des maladies chroniques

Les causes principales d'anémie associée aux maladies chroniques ou « anémie inflammatoire » sont les cancers (hémopathies et tumeurs solides), les maladies auto- immunes, les infections et l'insuffisance rénale chronique. L'anémie des maladies chroniques est une anémie d'origine immunologique, initialement normochrome puis devenant hypochrome et microcytaire en raison de l'installation d'anomalies de l'absorption intestinale et du recyclage du fer. En effet, les cytokines produites conduisent à l'installation d'une anémie résultant de plusieurs mécanismes.

L'interféron gamma, le TNF alpha et l'interleukine 1 répriment la

synthèse d'érythropoïétine, induisant une anémie centrale. L'interleukine 10 stimule la captation du complexe fer-transferrine par le macrophage et l'interféron gamma inhibe son relargage, conduisant à une augmentation du fer macrophagique. L'interleukine 6 et le lipopolysaccharide bactérien stimulent la synthèse hépatique de l'hepcidine, conduisant à une baisse de l'absorption intestinale du fer et à une rétention du fer macrophagique (Cf.figure 6).

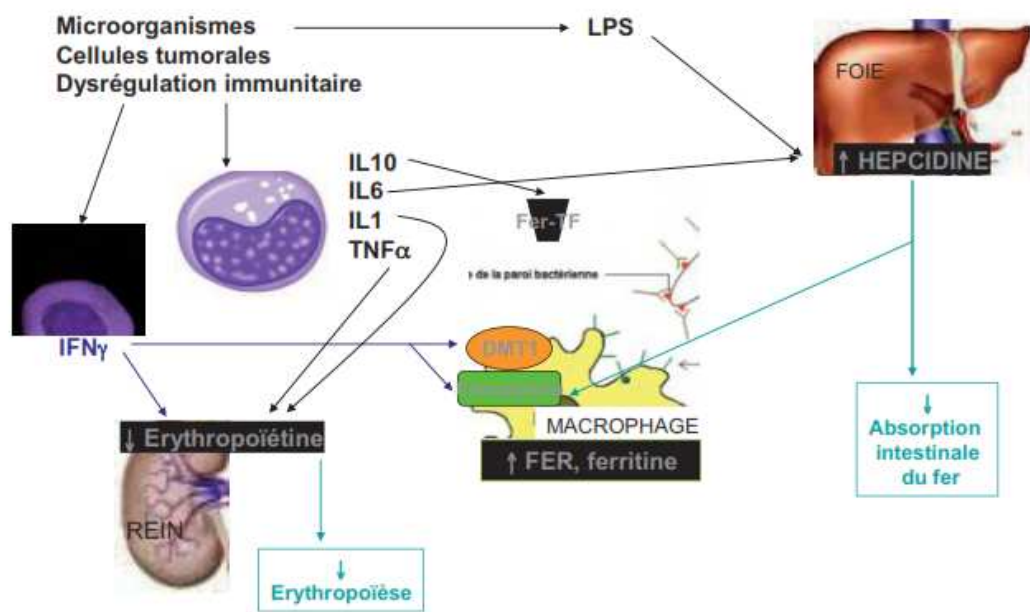


Figure 6 : Mécanismes de l'anémie des maladies chroniques. [105]

Il est important de diagnostiquer une carence en fer associée à ce type d'anémie car il faut alors administrer du fer, ce qui est contre-indiqué dans l'anémie des maladies chroniques isolée non traitée par l'érythropoïétine humaine recombinante (r-HuEPO) [106].

Le diagnostic de la carence fonctionnelle en fer au décours d'une anémie des maladies chroniques est délicat et l'objectif est d'éviter la prescription d'examens de biologie inutiles en orientant vers les examens les plus utiles au diagnostic. Il est important de rappeler aux prescripteurs, en particulier en milieu hospitalier, les précautions à respecter avant le prélèvement afin que les résultats soient interprétables. Le patient ne doit pas avoir eu de traitement par le fer oral ou veineux ni de traitement chélateur du fer dans les 8 jours et ne doit pas avoir eu de transfusion globulaire dans les 15 jours précédant le prélèvement. Le schéma diagnostique basé sur la ferritine $< 30 \mu\text{g/L}$ permet de poser le diagnostic de carence en fer au cours de l'anémie des maladies chroniques avec une sensibilité de 59 % [107], évitant le recours à des tests complémentaires chez de nombreux patients.

Au cours de l'anémie des maladies chroniques, il existe un syndrome inflammatoire et la CRP est augmentée. Devant une ferritine normale, il faut mesurer un paramètre permettant d'évaluer un manque de fer fonctionnel tels que RsTf, % HYPO ou CHr. Pour le choisir, il faut tenir compte de leurs propriétés cinétiques : pour les troubles chroniques du métabolisme du fer, la plupart des anémies des maladies chroniques, la préférence va au RsTf ou au % HYPO, et pour les troubles plus récents au CHr. Les augmentations du RsTf et du rapport RsTf/Log ferritine sont en faveur d'une carence absolue en fer associée à l'anémie, le rapport ayant une meilleure sensibilité diagnostique [107][108]. Cependant, l'augmentation du RsTf pourrait ne pas se produire en raison d'une hypoplasie médullaire liée à la maladie sous jacente ou à son traitement (chimiothérapie intensive). L'utilisation combinée des 3 paramètres,

ferritine, RsTf et rapport RsTf/Log ferritine, mesurés sur le même prélèvement permet de porter la sensibilité du diagnostic de carence en fer au cours de l'anémie des maladies chroniques à 92 % [32], L'élévation du % HYPO au-dessus de 10 % est aussi un bon marqueur de carence absolue en fer associée tandis que des valeurs entre 5 et 10 % témoigneraient d'un déficit fonctionnel [33]. Un schéma basé sur le CHr et le rapport RsTf/Log ferritine pourrait être utilisé pour le diagnostic et l'orientation thérapeutique au cours de l'anémie des cancers, la plus fréquente des anémies des maladies chroniques [109] (Cf. figure 7).

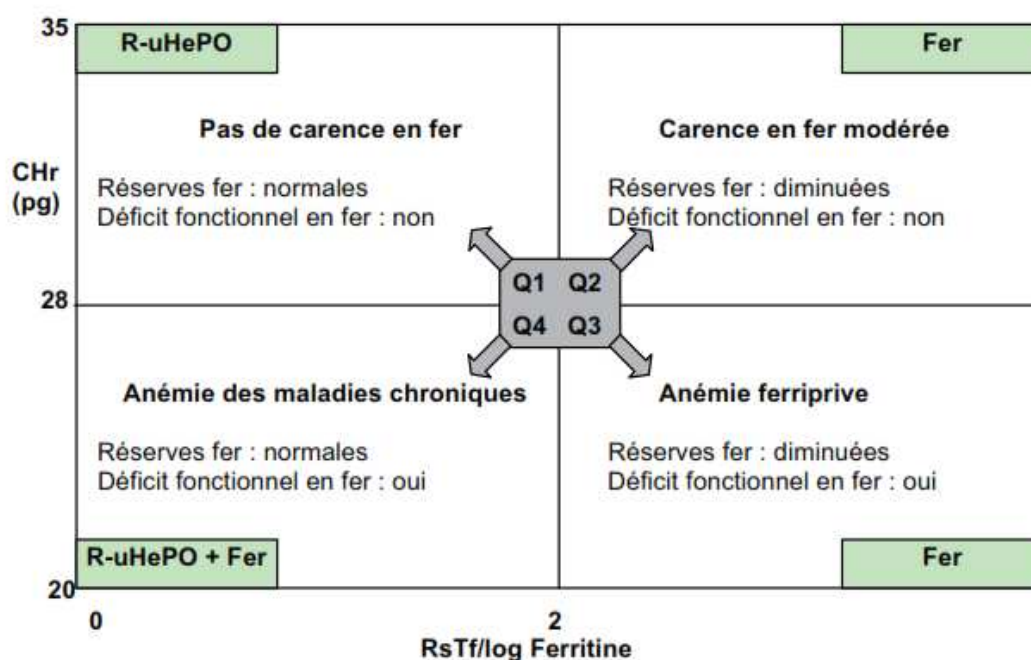


Figure 7 : Différenciation de l'anémie chez les patients atteints de cancer en fonction du fer corporel (RsTf/Log ferritine) et du fer disponible pour l'érythropoïèse (CHr) [110]

Pour optimiser la réponse à r-HuEPO utilisée pour traiter la plupart des anémies des maladies chroniques et assurer l'économicité de ce traitement, un apport optimal de fer pour l'érythropoïèse est essentiel. Sous l'effet de l'r-HuEPO, le métabolisme du fer se trouve dans une situation extrêmement dynamique et, même en présence de réserves en fer disponibles, il existe une insuffisance de la fourniture de fer à l'érythropoïèse conduisant à une érythropoïèse ferriprive. Avant de commencer un traitement par r-HuEPO, il faudrait idéalement que la ferritine soit $> 200 \mu\text{g/l}$ de manière à garantir des réserves de fer suffisantes. En phase de correction ou d'entretien d'un traitement par r-HuEPO, les variations du métabolisme du fer sont le mieux révélées par le % HYPO ou le CHr.

1.7 Anémie de l'insuffisance rénale

L'anémie de l'insuffisance rénale est due à plusieurs facteurs intriqués : un déficit primaire en érythropoïétine, une anémie des maladies chroniques et enfin une carence en fer liée aux pertes induites en cas d'hémodialyse.

Selon les recommandations de la Société française de néphrologie, le meilleur marqueur de carence en fer est le pourcentage d'érythrocytes hypochromes au seuil de 6 %. La ferritine au seuil de $100 \mu\text{g/L}$ est un marqueur acceptable avec une sensibilité de 70 % et une spécificité de 75 %. Le CST au seuil de 20 % est plus sensible (80 %) mais est insuffisamment spécifique (60 %) [111]. Certains auteurs suggèrent d'utiliser comme critère diagnostique de

carence martiale l'association d'une CST < 20 % et d'un RsTf élevé [112]. L'anémie de l'insuffisance rénale doit toujours être traitée par r-HuEPO ainsi que par apport parentéral de fer adapté en fonction des résultats du bilan martial. L'objectif thérapeutique est une ferritine > 100 µg/L et, soit un CST > 20 %, soit un % HYPO < 10 %, soit un CHr > 29 pg [113]. Chez les patients en hémodialyse, l'objectif est une ferritine > 200 µg/L et, soit un CST compris entre 30 et 40 %, soit un % HYPO < 2,5 %, soit un CHr > 34 pg [113].

Les besoins en r-HuEPO sont moindres si les apports de fer permettent d'atteindre un CST > 30 % chez des patients hémodialysés ayant une ferritine comprise entre 150 et 600 µg/L [112]. Le seuil de ferritine excluant un déficit fonctionnel en fer chez les patients hémodialysés serait donc plus élevé que la valeur de 200 µg/L habituellement retenue.

1.8 Suivi des traitements par le fer

Le traitement curatif symptomatique de la carence absolue en fer vise à reconstituer les réserves et, le cas échéant, à corriger l'anémie. Le fer ferreux est administré par voie orale ou parentérale, selon le contexte, pour une durée totale de traitement supérieure à 3 mois, à la dose efficace de 100 à 200 mg/jour chez l'adulte et de 6 à 10 mg/kg/jour chez l'enfant. Le traitement spécifique de la cause doit être impérativement associé. L'efficacité du traitement sur l'anémie est évaluée à 10 jours et/ou 1 mois par le taux d'Hb. La réponse au fer intraveineux peut être documentée précocement par une augmentation du CHr dans les 48 à 72 h suivant l'injection. L'efficacité globale est appréciée par des dosages de la ferritine sérique, en respectant une fenêtre thérapeutique de 8 jours

avant le prélèvement ; la normalisation du taux de ferritine ($> 50 \mu\text{g/L}$ en l'absence d'inflammation) signe l'arrêt de la thérapeutique [114]. Le traitement préventif des sujets à risque consiste à administrer de faibles doses de fer (20 à 100 mg/jour). L'Hb et la ferritine restent les paramètres de suivi les mieux adaptés au suivi des patients [115].

2. Approche causale de l'anémie par carence en fer

Vue l'importance du problème nous avons estimé utile de rapporter en récapitulatif une approche qui a été proposée quant au processus causal de la carence en fer.

L'élaboration d'un modèle causal est souvent utile pour analyser les facteurs de causalité ayant mené à un problème nutritionnel. Ce problème continue à prévaloir au Maroc notamment chez les femmes en âge de procréer et les enfants d'âge préscolaire. Ce modèle causal permet de distinguer quatre branches traduisant les quatre groupes d'étiologies menant à une carence en fer :

- l'apport en fer,
- l'absorption du fer,
- les pertes chroniques de fer,
- et enfin l'augmentation des besoins physiologiques en fer.

Chacun de ces facteurs a été décomposé en facteurs causaux plus fondamentaux. Il conviendra par la suite, de définir les indicateurs les plus pertinents à suivre, et permettre ainsi une utilisation efficace du modèle causal pour la surveillance nutritionnelle et alimentaire de la carence en fer au Maroc.

Dans le cadre de la mise en place d'un système de surveillance nutritionnelle et alimentaire, la construction du modèle causal anémie a suivi la méthodologie proposée par Beghin (2002). L'anémie par carence en fer tient une place prépondérante de par sa fréquence. C'est pour cette raison qu'il a été décidé de construire un modèle causal la concernant.

Le modèle causal nous permet de distinguer quatre branches qui sont en fait des déterminants directs traduisant les quatre groupes d'étiologies (Figure 8) pouvant conduire à une carence en fer : l'apport en fer, l'absorption du fer, les pertes chroniques de fer et l'augmentation des besoins physiologiques en fer.

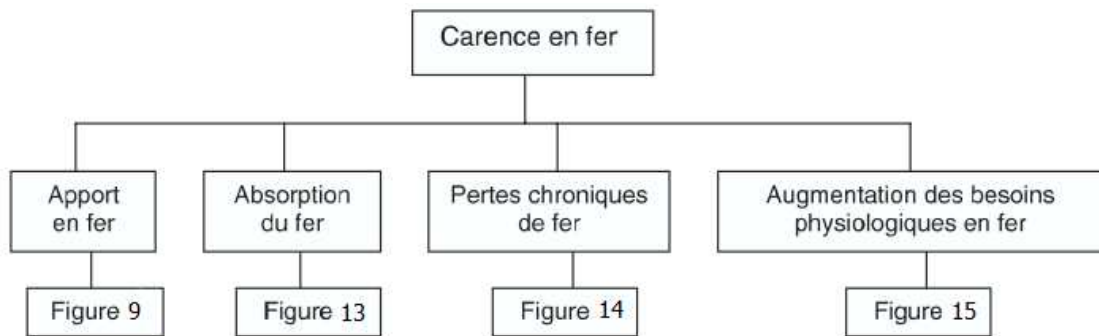


Figure 8 : Les déterminants directs de la carence en fer

2.1 Apport en fer

La carence en fer est liée en premier lieu à l'apport en fer [116] (Figure 9). L'apport dépend essentiellement de la consommation d'aliments riches en fer héminique ou non héminique. Les principaux aliments disponibles au Maroc

sont pour le fer héminique : les viandes, le foie, la volaille, le poisson. Pour le fer non héminique d'origine végétale, il provient essentiellement des céréales, des légumes verts, des légumes secs, des fruits [117] [118] [119].

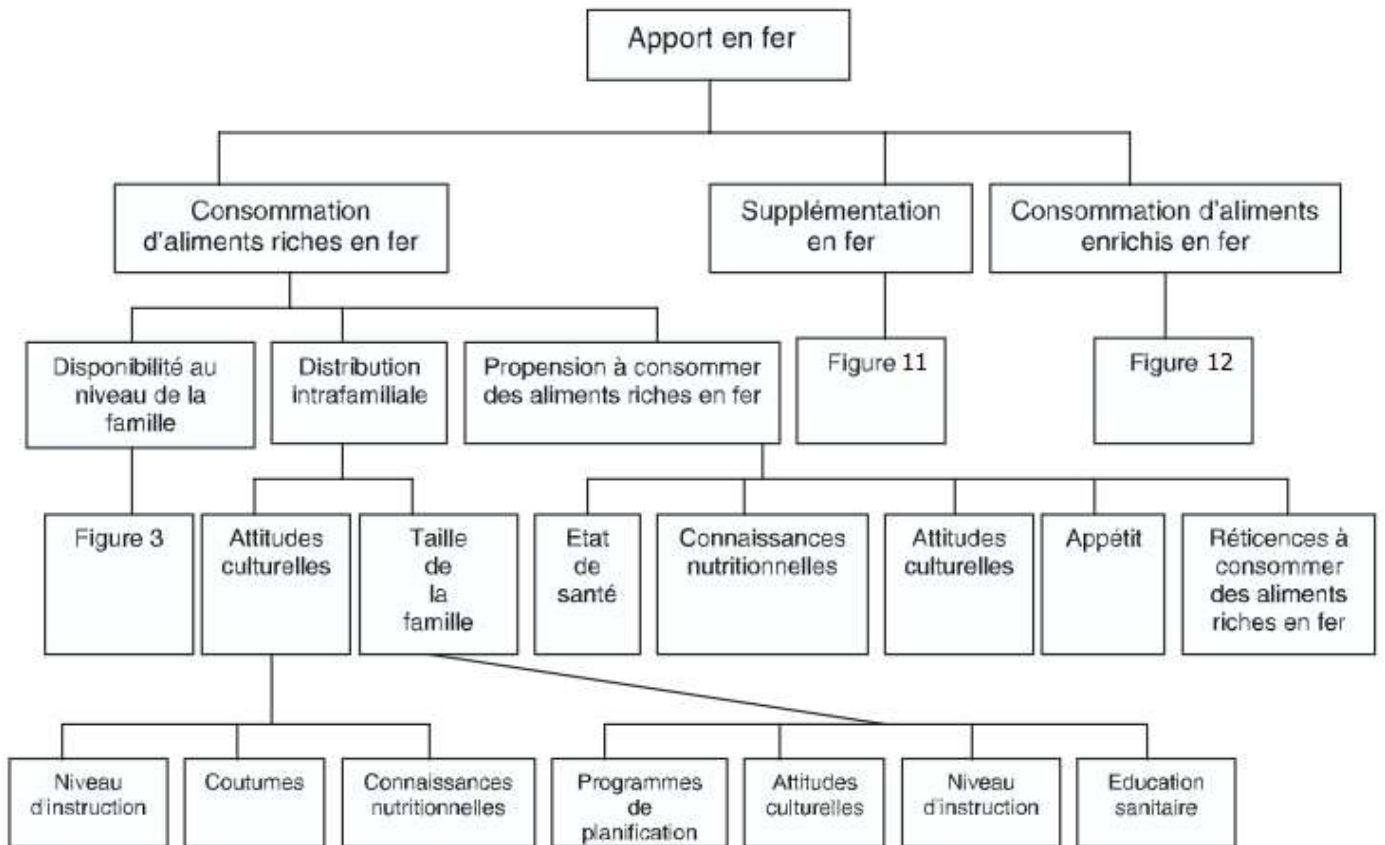


Figure 9 : Déterminants de l'apport en fer

La consommation d'aliments riches en fer dépend elle-même de la disponibilité des aliments riches en fer au niveau de la famille (Figure 10).

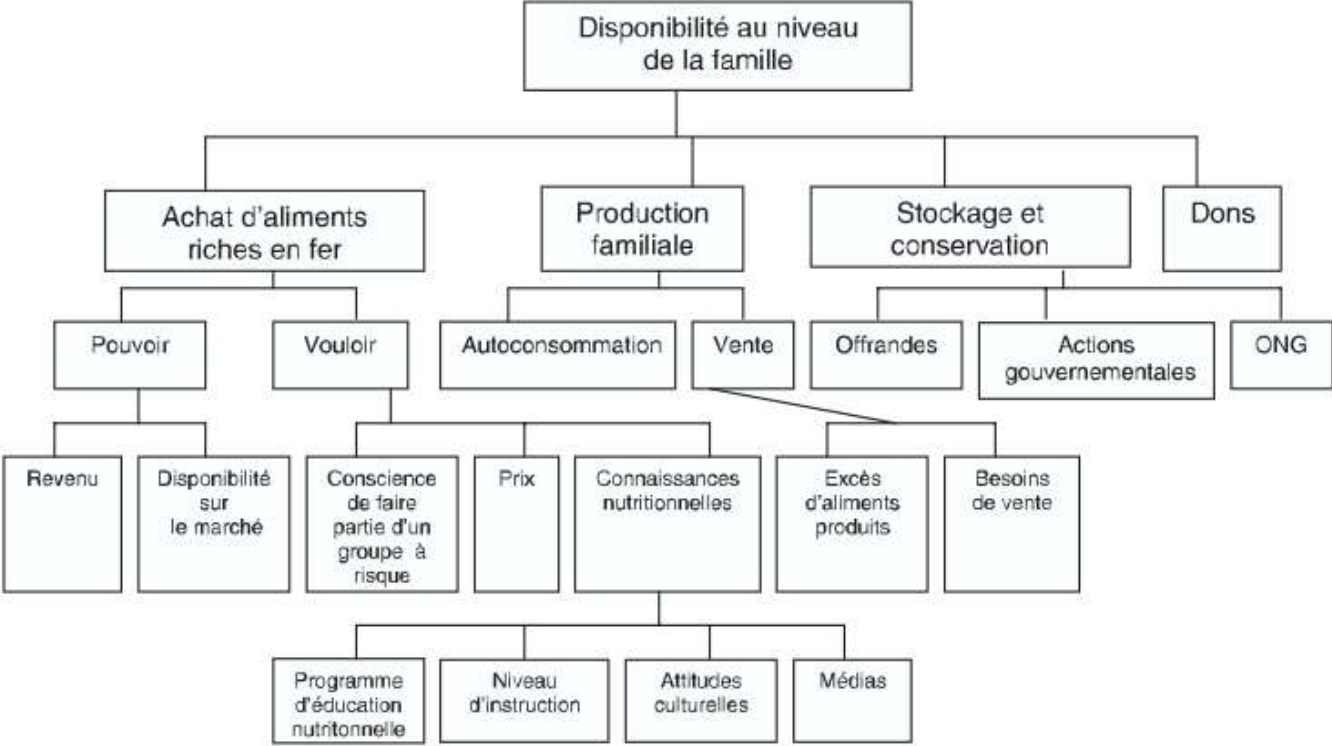


Figure 10 : Déterminants de la disponibilité des aliments

La production familiale est un phénomène plutôt rural, et le stockage et la conservation relèvent plus de la coutume. La majorité de la population marocaine achète ce qu'elle consomme. Les achats dépendent du pouvoir d'achat, lui-même conditionné par le revenu de la famille, la disponibilité des aliments sur le marché, et la volonté d'acheter. Cette dernière dépend du prix

des aliments, des connaissances nutritionnelles qui dépendent elles-mêmes de facteurs culturels, du niveau d'instruction, de l'influence des médias, de l'existence d'un programme d'éducation nutritionnelle, mais aussi de la conscience de faire partie d'un groupe à risque.

La consommation des aliments riches en fer dépend aussi de la distribution intra-familiale : celle-ci est conditionnée d'une part par la taille de la famille qui est actuellement en moyenne de 5 à 6 personnes et, d'autre part, par certaines attitudes culturelles qui font que la répartition de la nourriture n'est pas toujours équitable entre les différents membres. La consommation d'aliments riches en fer dépend enfin de la propension à consommer des aliments riches en fer, les parents devant être conscients de leur influence sur les enfants à ce niveau [120].

L'appétit reste un phénomène difficile à évaluer et par conséquent à maîtriser. Des réticences à consommer des aliments riches en fer existent et dépendent du goût de chacun à consommer tel ou tel aliment.

L'apport peut dépendre également d'une supplémentation en fer (Figure 11)

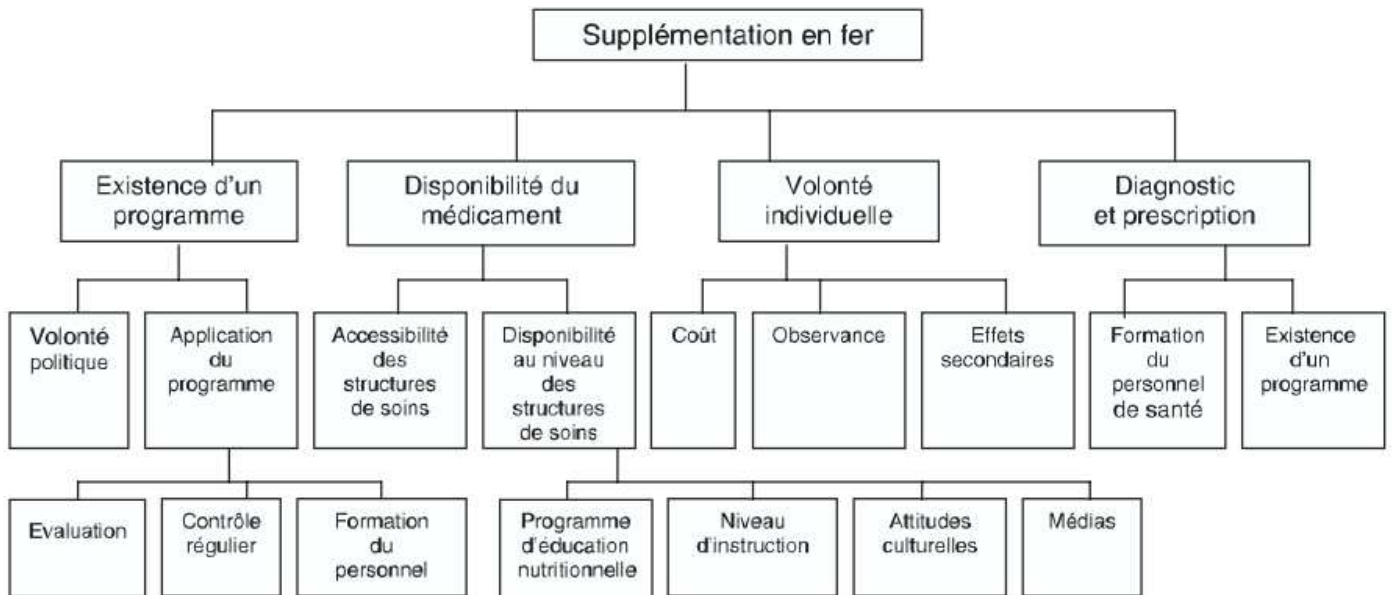


Figure 11 : Déterminants de la supplémentation en fer

L'impact de la supplémentation sur l'apport total en fer dépendra de l'existence d'un programme et du degré de son application [121][122], de la disponibilité du médicament, des effets secondaires digestifs éventuels, et de la volonté de la mère qui doit être consciente de l'importance de cette supplémentation.

Depuis 1986, des comprimés de fer sont distribués aux femmes enceintes au niveau des structures sanitaires [123]. Le Programme National de Lutte contre les Troubles dus aux Carences en Micronutriments vise notamment à étendre la couverture de supplémentation en fer et acide folique des femmes enceintes. A travers des mesures visant la population général, mais plus particulièrement les femmes enceintes, en post-partum et les enfants de moins de

5 ans, ce programme vise une réduction d'un tiers de la prévalence de l'anémie ferriprive par rapport à son niveau de 1995, pour l'ensemble de la population [124].

La supplémentation en fer des femmes enceintes est documentée par l'Enquête sur la Population et la Santé Familiale (EPSF) de 2003-2004, enquête représentative au niveau national. Selon cette enquête, seulement 37% des femmes enceintes avaient bénéficié d'une supplémentation en fer. La couverture de supplémentation était bien plus limitée en milieu rural qu'en milieu urbain et de fortes disparités entre régions étaient également observées [125].

Les nourrissons de faible poids de naissance sont plus à risque que les autres de développer précocement une carence en fer, en raison de leurs réserves plus faibles à la naissance. Il est recommandé par conséquent de leur donner plutôt des suppléments en fer [126].

Enfin, l'apport en fer peut dépendre aussi de l'enrichissement en fer des aliments consommés (Figure 12). On recommande le plus souvent d'enrichir les farines par exemple en Fe EDTA [127].

Des stratégies de lutte à long terme contre l'anémie ont été mises en place dans le cadre du Programme National de Lutte contre les Troubles dus aux Carences en Micronutriments. Ainsi, l'Alliance Nationale pour la Fortification a conçu et mis en œuvre le programme de fortification des farines de blé tendre en fer et vitamines du groupe B (thiamine, riboflavine, niacine et acide folique). En 2007, la législation a rendu obligatoire la fortification de la

farine par les minotiers. Le logo « aliment enrichi » (logo comportant la mention « Seha wa salama ») a été élaboré pour faciliter l'identification des aliments fortifiés. En 2009,

62% de la farine nationale de blé tendre disponible sur le marché était fortifiée en fer et vitamines du groupe B [128]. Le lancement de la farine enrichie s'est accompagné de campagnes de communication [129].

Le Ministère de la Santé a élaboré de nombreux supports de communication en direction des professionnels de santé, des instituteurs et élèves du primaire et de la population en général (dépliants sur la stratégie de supplémentation en micronutriments et la fortification de la farine, documents informatifs sur l'anémie et la carence en acide folique et les stratégies de lutte, etc.) [128].

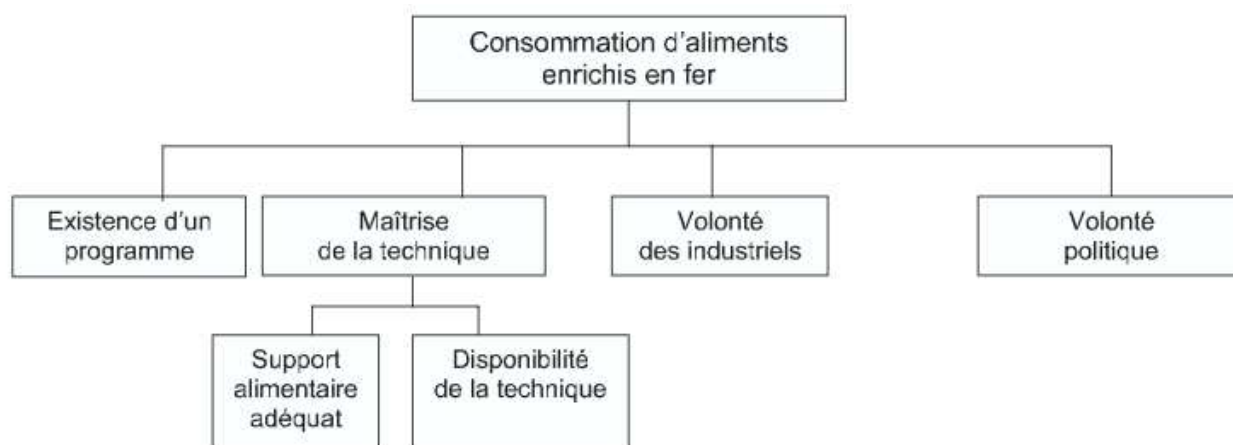


Figure 12 : Déterminants de la consommation d'aliments enrichis en fer

2.2 Absorption du fer

L'originalité du mécanisme de l'absorption du fer est une adaptation très

étroite aux besoins de l'organisme, alors que pour la plupart des composés biologiques exogènes, la régulation se fait par l'élimination de l'excès des apports [130] (Figure 13).

L'absorption la plus importante a lieu dans le duodénum et la partie haute de l'iléon, mais elle se poursuit jusqu'au niveau du côlon [130] [131].

La biodisponibilité du fer des céréales et des légumineuses est faible, en raison de la présence de phytates qui inhibent l'absorption du fer. La teneur en phytates peut néanmoins être réduite par la préparation des aliments (cuisson, fermentation) ou le levage du pain [132]. La viande est une bonne source de fer de haute biodisponibilité (fer héminique) [133][134]. Au Maroc, ce n'est pas tant la quantité des apports en fer que la qualité de ce fer qui est médiocre. Le fer non héminique d'origine végétale représente plus de 90 % des apports. Renforcer la biodisponibilité du fer ingéré plutôt que sa quantité totale constitue une approche fondamentale axée sur l'alimentation [135].

L'acide ascorbique (vitamine C) fourni par les fruits ou les légumes peut aussi avoir un effet positif marqué sur l'absorption du fer [134] [136]. Le thé a en revanche un effet négatif sur la biodisponibilité du fer [137]. De même, des apports élevés de calcium peuvent aussi avoir un effet négatif sur l'absorption du fer [138].

Une carence en fer peut être provoquée par plusieurs facteurs autres qu'un apport insuffisant et/ou une mauvaise absorption [139]. La maladie cœliaque et la maladie de Crohn sont également associées à une carence en fer [140][141].

Une malabsorption du fer est très fréquente dans ces situations, très probablement en raison des lésions muqueuses qu'elles entraînent [142].

Enfin, un autre facteur nous semble important à considérer. Il s'agit de l'habitude de manger des produits non comestibles tels que l'argile et la terre (géophagie).

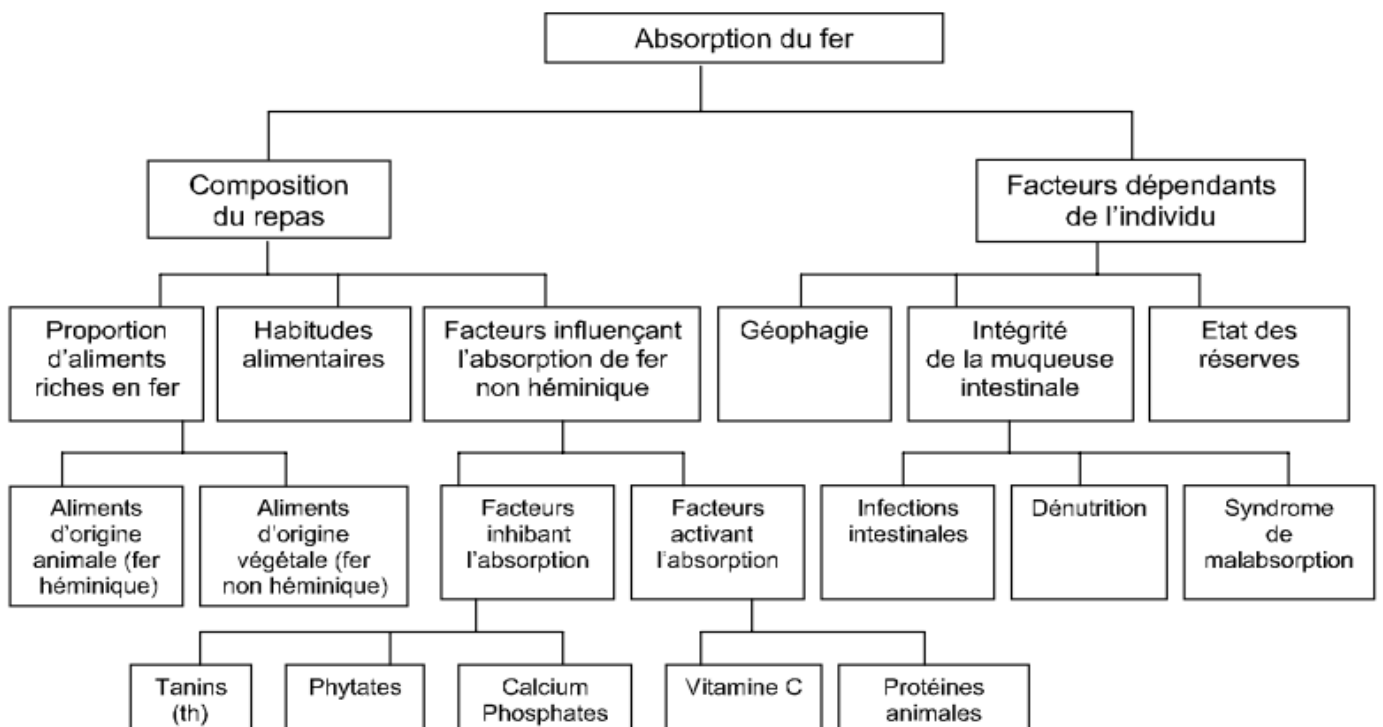


Figure 13 : Déterminants de l'absorption du fer

2.3 *Les pertes chroniques de fer*

Les pertes de fer, aussi minimes soient-elles, peuvent, quand elles deviennent chroniques, constituer une étiologie d'anémie par carence en fer. Deux branches ont été développées dans le modèle : les pertes physiologiques et les pertes pathologiques (Figure 14).

En effet, les menstruations abondantes et les grossesses très rapprochées sont des situations physiologiques où le capital en fer de l'organisme n'a pas le temps de se reconstituer, alors que de nouvelles pertes ou de nouveaux besoins ont lieu [118][143][144][145]. Ce déséquilibre peut faire basculer très rapidement la balance du fer de l'organisme vers la carence. Dans la deuxième branche concernant les pertes pathologiques de fer, trois groupes de facteurs sont jugés intéressants :

❑ Les parasitoses : dans ce cas, il s'agit de parasites intestinaux responsables de spoliation du capital de fer tels que les ankylostomes, ou bien de parasites responsables d'anémies hémolytiques tels que les plasmodiums et les trypanosomes, ou encore de certains schistosomes provoquant des pertes urinaires de sang [140]. Il est évident que l'hygiène de l'eau et des aliments, la nature des installations sanitaires, de même qu'un dépistage systématique et un traitement adéquat sont autant de facteurs pouvant conditionner la survenue de ces infections parasitaires [119].

❑ Les saignements chroniques qui peuvent être de deux ordres : gynécologiques (métrorragies) ou digestifs (ulcères gastro-duodénaux,

hémorroïdes, cancers colo-rectaux), peuvent être à l'origine d'anémie chez la femme en âge de procréer ou chez le sujet âgé, mais dépassent souvent le cadre nutritionnel [146][147][148].

❑ Les saignements iatrogènes peuvent également constituer des facteurs causaux d'anémie. Ils sont liés soit à la prise de médicaments connus comme pouvant engendrer des saignements tels que l'aspirine, soit à l'utilisation de dispositifs intra-utérins comme moyen de contraception, connus par ailleurs comme étant à l'origine de menstruations plus abondantes [143][144][149].

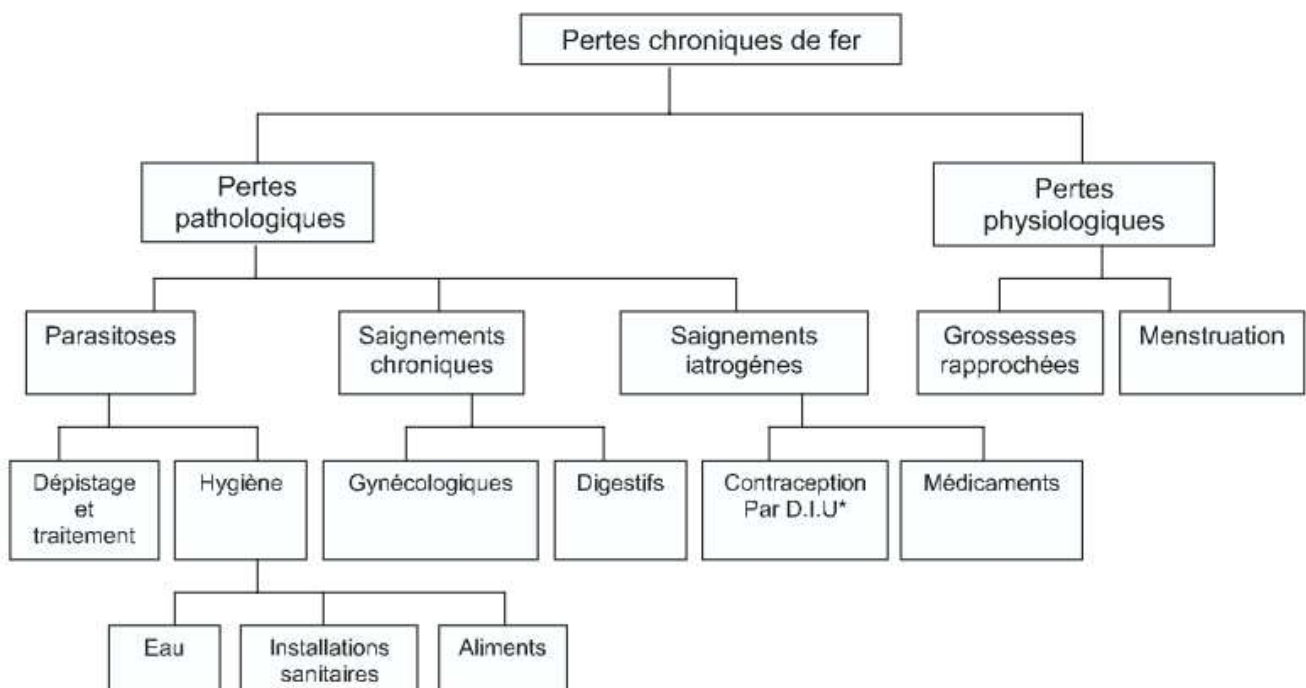


Figure 14. Déterminants des pertes chroniques de fer

2.4 *Augmentation des besoins physiologiques en fer*

Certaines situations physiologiques s'accompagnent classiquement d'une augmentation des besoins en micronutriments en général et en fer en particulier. Cette augmentation des besoins peut constituer un facteur de risque supplémentaire de développer une anémie. Trois situations nous semblent importantes à considérer : la croissance, la grossesse et l'allaitement [149] [150] (Figure 15).

En effet, les données épidémiologiques ont montré des prévalences de 31,6 % chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans, et de 37,2% chez les femmes enceintes et allaitantes [6]. Les programmes d'intervention devraient de ce fait cibler en priorité ces groupes considérés classiquement comme étant à haut risque.

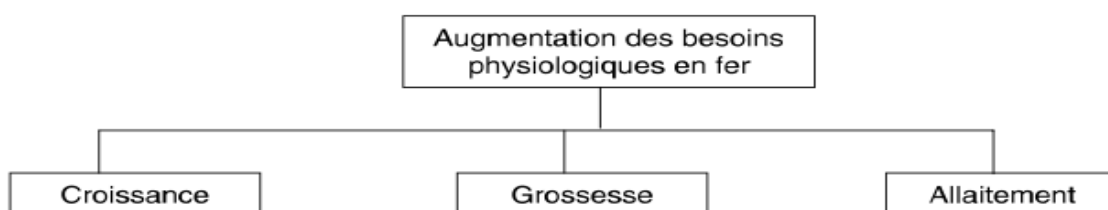


Figure 15. *Déterminants de l'augmentation des besoins en fer*

2.5 *Conclusion*

Ce modèle causal est un outil qui va avoir deux utilités majeures : le diagnostic et le suivi de la situation nutritionnelle ainsi que le choix des interventions à programmer. Il peut également, une fois les interventions programmées, servir à l'évaluation de celles-ci.

Le modèle causal devrait aider à la prise de décision quant au choix des interventions et à leur suivi et, d'une manière plus générale, à la mise en place d'une surveillance alimentaire et nutritionnelle de l'anémie par carence en fer, donc à la collecte de données pertinentes et à la diffusion d'information aux utilisateurs [151].

Pour cela, il faudra identifier les données à récolter pour chaque facteur ou case du modèle causal, et les indicateurs à suivre pour chaque donnée afin de vérifier les hypothèses causales émises au départ.

3. *Surcharges en fer*

Les surcharges en fer sont toxiques pour l'organisme en raison de la capacité du fer à réagir avec l'oxygène pour former des radicaux libres. Elles sont plus rares que les carences mais non exceptionnelles. Ces surcharges ou hémochromatoses peuvent être primitives ou secondaires. Les hémochromatoses primitives sont d'origine génétique et sont divisées en plusieurs types : l'hémochromatose héréditaire liée au gène HFE, la plus fréquente dans la population caucasienne, l'hémochromatose juvénile, plus fréquente chez les

sujets africains de race noire, et d'autres hémochromatoses plus rares touchant les gènes des protéines de régulation (ferroportine, hepcidine, récepteur de la transferrine de type 2...). Les hémochromatoses secondaires sont liées aux dysérythropoïèses (thalassémies, anémies sidéroblastiques), aux anémies hémolytiques chroniques (déficits en G6PD, sphérocytose héréditaire...), et aux transfusions multiples, quelles que soient leurs indications. Les hémochromatoses secondaires sont prévenues par l'administration de chélateurs du fer qui retardent leur développement. Le diagnostic des hémochromatoses primitives permet de proposer un traitement par saignées qui prévient les complications de la maladie [152].

3.1 Classification des surcharges en fer

Les surcharges en fer sont rarement d'ordre nutritionnel, soit elles sont d'origine génétique (hémochromatoses primaires), soit elles sont secondaires à d'autres pathologies (dysérythropoïèses, anémies hémolytiques chroniques, maladies métaboliques ou chroniques du foie) et surtout aux transfusions, qui représentent certainement la cause la plus fréquente de surcharge en fer biologiquement mesurable par le bilan martial et qui se manifestent cliniquement.

L'apport régulier et prolongé de fer peut être en effet responsable d'une surcharge en fer et induire un tableau phénotypique proche de celui de l'hémochromatose. Le foie est le premier organe cible de la surcharge en fer avec une hépatomégalie et une évolution possible vers la fibrose et parfois, mais rarement, la cirrhose et le cancer hépatocellulaire. L'hémosidérose cardiaque

constitue la première cause de mortalité selon la quantité de fer accumulée dans les fibres myocardiques ; l'expression clinique est variée : hypertrophie ventriculaire, myocardite, insuffisance cardiaque congestive. La détection précoce de l'atteinte cardiaque est la préoccupation constante des cliniciens. Le fer s'accumule aussi dans les glandes endocrines à l'origine d'un hypogonadisme par atteinte hypophysaire ou une hypothyroïdie. La survenue d'un diabète insulino-dépendant est une complication fréquente, plus rarement l'insuffisance cortico-surrénalienne.

Les hémochromatoses primaires ou secondaires sont aussi à l'origine d'ostéoporose et d'arthropathies chroniques [153].

3.1.1 Surcharges acquises d'origine hépatique

Toute cirrhose est susceptible de se compliquer d'une surcharge en fer ; l'insuffisance hépatocellulaire tiendrait une place importante dans le mécanisme de surcharge avec la diminution de synthèse de la transferrine et de l'hepcidine. Au cours des maladies hépatiques non cirrhotiques, on retrouve fréquemment des signes biologiques de surcharge en fer (hyperferritinémie, élévation du coefficient de saturation de la transferrine) et physiques (surcharge quantifiée par biopsie et/ou IRM) témoignant d'une activité nécrotico-inflammatoire de l'hépatopathie. Il a été évoqué, en tout cas pour ce qui concerne l'alcool et l'hépatite C, l'inhibition de la synthèse de l'hepcidine par l'agent causal de la maladie hépatique (alcool, virus...). Généralement, la déplétion martiale thérapeutique est sans effet [154][155]. Par ailleurs, le « syndrome métabolique » a été décrit chez des sujets non alcooliques essentiellement masculins et d'âge

mûr, avec une surcharge hépatique en fer inexplicée (hépatosidérose) dans un contexte dysmétabolique associant surpoids et/ou hypertension artérielle et/ou dyslipidémie (hypertriglycéridémie essentiellement) et/ou intolérance aux sucres voire diabète non insulino-dépendant. Dans la moitié des cas, une stéatose coexiste, et, dans 10 à 15 % des cas, l'hépatite stéatosique (« NASH », *non alcoholic steato-hepatitis*) évolue vers la fibrose et la cirrhose. Le traitement déplétif semble efficace dans la plupart des cas, surtout s'il est mis en place précocement (avant la fibrose). Les mécanismes de la surcharge du foie en fer dans le NASH sont mal compris ; un défaut de synthèse de l'hepcidine apparaît peu vraisemblable [154][156]. Dans la porphyrie cutanée tardive, l'hépatosidérose est généralement peu marquée, mais elle est plus fréquente en présence de cofacteurs de morbidité (consommation d'alcool, prise d'œstrogènes, autre hépatopathie, autre cause de surcharge en fer comme une mutation HFE...). La déplétion martiale est surtout efficace sur les signes cutanés, et même si les sujets ne présentent pas de surcharge hépatique en fer [154].

3.1.2 Surcharges acquises d'origine hématologique

Elles sont surtout d'origine transfusionnelle, sinon dans les thalassémies intermédiaires, les anémies sidéroblastiques, certains déficits enzymatiques érythrocytaires (en pyruvate-kinase) et certaines dysérythropoïèses héréditaires. Le mécanisme est toujours le même ; on retrouve une hyper-absorption digestive du fer en partie due à la répression de la synthèse de l'hepcidine sous l'effet de

la dysérythropoïèse chronique. Mais la cause la plus fréquente est la transfusion de culots érythrocytaires, chacun apportant environ 200 mg de fer.

Les complications induites par la surcharge martiale post-transfusionnelle apparaissent pour des apports de plus de 400 mg/kg de poids corporel. On les retrouvera surtout dans le traitement des anémies comme les thalassémies majeures, certaines formes de drépanocytose, certains déficits enzymatiques érythrocytaires (en G6PD par exemple), l'anémie de Blackfan-Diamond et certaines insuffisances médullaires comme après une transplantation médullaire allogénique ou une chimiothérapie lourde pour une maladie constitutionnelle ou acquise [157].

3.1.3 Surcharges nutritionnelles

Des apports excessifs en fer ont été notés chez des coureurs cyclistes professionnels abusivement supplémentés en fer. Nous venons de rapporter ci-dessus qu'une supplémentation systématique pouvait s'avérer délétère, même dans des populations à risque de carence martiale. Par ailleurs, l'alcool est susceptible d'augmenter la ferritinémie par un mécanisme direct d'induction de la synthèse de ferritine et aussi par des mécanismes indirects de cytolyse hépatique et de diminution de synthèse de l'hepcidine ; cette hyperferritinémie signale parfois une réelle surcharge en fer, mais le plus souvent elle est faible voire inexistante [154][155].

3.2 *Diagnostic biologique d'une surcharge en fer*

La ferritine est le marqueur de choix, souvent associé au coefficient de saturation de la transferrine et parfois encore au fer sérique. La biologie moléculaire est un outil performant pour identifier l'anomalie génétique à l'origine d'une hémochromatose primaire. Le bilan lipidique, la glycémie, les enzymes cytolitiques (ALAT, ASAT, CK), la CRP, la numération/formule sanguine, l'étude de l'hémoglobine sont autant d'examens complémentaires nécessaires à l'établissement d'un diagnostic de certitude en éliminant les causes d'élévation de la ferritine non reliées à une surcharge en fer ou caractéristiques d'une hyper-sidérose acquise ; le dosage de l'hepcidine commence à entrer dans les laboratoires même s'il est encore en évaluation analytique et clinique. Depuis une dizaine d'années, l'IRM permet de mesurer la quantité de fer dans le foie et le cœur, les deux organes cible de la surcharge en fer ; cette technique est basée sur la mesure d'un signal qui diminue lors d'une surcharge en fer de l'organe. La biopsie hépatique est devenue rare, mais reste précieuse dans les cas difficiles [153][156][158][159].

3.3 *Diagnostic de l'hémochromatose primitive*

Le dépistage de la surcharge en fer repose sur l'augmentation de la saturation de la transferrine (CST > 45 %). La confirmation de surcharge se fait après 15 jours de sevrage alcoolique. Ce second prélèvement est réalisé le matin à jeun et le CST et la ferritine sont mesurés. L'hémochromatose est alors confirmée par un CST > 45 % et une ferritine > 200 µg/L chez la femme et > 300 µg/L chez l'homme. L'hémochromatose héréditaire est affirmée par la

recherche d'une mutation en commençant par le gène HFE. Les schémas et les seuils diagnostiques recommandés par la HAS depuis 2005 [160] sont très proches des recommandations anglaises et américaines revues récemment et publiées en 2011 [161][162].

Le dépistage biochimique est d'un un rapport coût/efficacité favorable mais la valeur seuil du CST utilisée dépend de la population étudiée. Le dépistage par recherche de la mutation HFE est plus coûteux sans bénéfice réel. En France, le dépistage biochimique systématique n'est pas recommandé par la HAS qui propose de pratiquer un dépistage familial génétique après l'identification d'un cas d'index [163].

3.4 Suivi biologique des patients

Une ferritine > 1 000 µg/L conduit à la réalisation d'une biopsie hépatique pronostique en vue d'évaluer l'atteinte hépatique. Cependant l'utilisation des marqueurs non-invasifs de fibrose pourraient se développer en remplacement de la biopsie hépatique actuellement pratiquée [164]. Une ferritine > 300 µg/L chez la femme et > 400 µg/L chez l'homme impose le traitement des patients par saignée. La ferritine est dosée avant chaque saignée jusqu'à devenir < 300 µg/L chez la femme et < 400 µg/L chez l'homme puis ensuite une fois sur deux. L'hémoglobine est mesurée avant chaque saignée et le traitement est suspendu si le taux est inférieur à 11 g/dL.

L'objectif thérapeutique est d'atteindre et maintenir une ferritine < 50 $\mu\text{g/L}$ [160]. Les recommandations anglaises et américaines sont d'atteindre une ferritine comprise entre 50 et 100 $\mu\text{g/L}$ afin d'éviter le développement d'anémies [161][162].

*La carence en fer et le
développement socioéconomique*

I. Données générales :

1. Introduction :

La carence en fer est un déterminant d'un déséquilibre de l'état de la santé qui souvent détermine l'état maladie. Hors la maladie influence la productivité individuelle soit de façon totale ou partielle. L'anémie, présente une particularité qui mérite d'être précisée quant à la relation productivité-maladie. En effet, l'anémie est derrière une asthénie, une faible énergie d'action mais souvent ne met pas l'intéressé au lit, et par conséquent il peut continuer son activité, mais celle-ci ne pourrait jamais être optimale de la moyenne individuelle connue. Ce déficit individuel serait difficilement repérable par les chefs des équipes de travail par exemple. Et même lorsqu'il le serait l'acteur (l'animique) procède à des comportements lui permettant de fuir les remarques et une éventuelle sanction.

Dans le but d'éclaircir à travers des recherches académiques, la relation santé-développement, nous allons tenter de rapporter un essai de synthèse réalisé à partir de l'exploitation de publications dans ce sens.

2. Etat de santé, pièges du sous développement :

Plusieurs pays africains sont actuellement dans une situation de pénurie extrême de capital humain notamment en matière de santé. Il serait illusoire de vouloir aider ces pays à se développer sur le plan économique tant que ces facteurs de blocage n'auront pas été levés.

Des travaux ont bien montré cette relation entre les performances économiques et l'amélioration de la santé, cette causalité est probablement bidirectionnelle, ainsi l'état de santé influence l'économie et l'inverse est aussi vérifié. En effet, il est connu que l'état de santé des individus influence leurs capacités productives. En Afrique un lien négatif a été retrouvé entre la prévalence de certaines maladies telle que les bilharzioses ou l'anémie et la productivité des agriculteurs. Del Rosso et al, à partir de l'expérience d'un grand nombre de projet menés par la Banque Mondiale en Afrique et ailleurs, ont montré que les conditions de nutrition et de santé des enfants améliorent les taux de scolarisation et les résultats scolaires et réduisent l'absentéisme des enfants à l'école [165]. (Miguel et kremer) ont montré à partir d'une évaluation randomisée menée au Kenya que l'administration de vermifuges aux enfants pouvait constituer une action efficace pour améliorer le rendement du système scolaire [165]. il a été démontré également qu'il existe une relation étroite entre les investissements et l'état de santé des populations, les investisseurs sont en effet découragé face à un capital santé douteux. L'exemple de Botswana est très partant dans ce sens. En effet les firmes multinationales auraient réduit leur investissement depuis la propagation de l'épidémie du VIH. L'anémie en général et la carence martial en particulier aurait le même effet inductif de cette décision si on prend en considération sur sa relation avec la productivité.

Bloom et Canning [166] utilisant des données comparatives internationales quinquennales sur une période de 30ans (1965-1995) montrent l'existence d'une influence de l'amélioration des conditions de santé sur la croissance économique, encore plus marqué dans les pays pauvres.

En s'arrêtant sur ce problème de développement à travers le monde, la question qui revient sans cesse : quels facteurs ont fait la différence à partir des années cinquante entre les pays qui ont émergés et les autres qui sont restés plongés dans la pauvreté ? Plusieurs hypothèses ont tenté d'expliquer le miracle asiatique et l'échec dans la majorité des pays africains. Plusieurs facteurs ont été évoqués, à savoir l'épargne, la culture, les institutions qui pouvaient expliquer cette divergence. Cependant, le capital humain ressort très nettement comme différenciant, dès les années 50, les pays émergents des autres pays pauvres de cette époque. Parmi les composantes du capital humain, la santé joue un rôle central. Des travaux ont bien conclu que dans les années 1950 et 1960 des améliorations de la santé ont joué un rôle décisif pour aider les pays appelés actuellement émergents à sortir de la misère dans laquelle ils étaient plongés peu de temps auparavant, au même titre que les pays africains.

L'amélioration des conditions de santé en Afrique devrait être une priorité dans les politiques de développement, non seulement parce que l'Afrique est la région du monde où les conditions de santé sont les plus mauvaises, mais encore parce que ces mauvaises conditions de santé contribuent fortement à enfermer les pays africains dans les pièges du sous développement et les familles africaines dans un piège de pauvreté. L'expérience historique des pays émergents, montre que l'amélioration des conditions de santé a joué un rôle décisif dans le démarrage de leur processus de développement, à un moment où ces pays ne disposaient que de faibles ressources financières propres ou procurées par l'aide internationale.

Le Maroc fait preuve de beaucoup de progrès quant à l'amélioration de la santé et l'évolution des différents indicateurs en fait témoin. Cependant le problème de l'anémie par carence martiale reste persistant et s'aggrave même malgré les efforts entrepris dans la lutte contre ce fléau. Il paraît que les autorités responsables de la santé dans le pays restent insuffisante et partiellement inefficace. Une approche à dimension globale intégrant les mesures anthroposociologique est largement recommandée. Ceci d'autant plus que l'anémie par carence martiale est largement dépendante des habitudes nutritionnelles de la population. A première vue ces habitudes vont à l'encontre d'une disponibilité et d'une biodisponibilité favorables à l'allègement de la carence martiale.

II. Données sur le Maroc :

1. Situation nutritionnelle : [167]

Le régime alimentaire marocain, de type méditerranéen, est basé sur une large consommation de céréales et de fruits et légumes. L'alimentation se diversifie progressivement, surtout pour les ménages urbains et les classes plus aisées. Elle comprend davantage d'aliments riches en micronutriments, mais la consommation de produits d'origine animale reste très limitée alors que les ressources du pays, en poisson notamment, sont très importantes. Les aliments prêts à consommer et la restauration hors domicile deviennent plus courants en milieu urbain favorisant la consommation d'aliments riches en sucre et en

graisse. Cette évolution témoigne de la transition nutritionnelle en cours en milieu rural aussi bien qu'urbain. Couplées à une réduction de l'activité physique, ces modifications sont à l'origine de la progression du surpoids et de l'obésité dans la population adulte, avec des carences en oligoélément très importants au sein de toutes les tranches d'âge.

Au début des années 90, les troubles dus à la carence en iode étaient un problème de santé publique. Actuellement, la stratégie d'iodation universelle du sel, adoptée en 1996, ne profite qu'à peu de ménages. Des données récentes font défaut pour évaluer le niveau actuel de la carence. Chez les jeunes enfants, la carence en vitamine A était un problème de santé publique de niveau sévère à la fin des années 90; l'absence de données réactualisées ne permet pas d'évaluer la nécessité d'étendre la couverture de supplémentation. Chez les femmes, la carence en vitamine A est peu fréquente. L'anémie était un problème de santé publique, touchant un tiers des jeunes enfants et un tiers des femmes non enceintes en 2000. La couverture de supplémentation en fer des femmes enceintes est très limitée. Des mesures à long terme ont été mises en œuvre pour lutter contre ces carences, en particulier la fortification de l'huile en vitamines A et D et la fortification de la farine de blé tendre en fer et en vitamines B, stratégies renforcées par des campagnes d'éducation nutritionnelle. Quelle est la situation réelle quant à la carence en fer au sein de notre population, serait une des questions les plus pertinentes à laquelle à laquelle, il faut répondre.

1.1 Prévalence de l'anémie

L'Enquête nationale sur les carences en fer et en iode de 1994 et l'Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A de 2000, toutes deux représentatives au niveau national, documentent la prévalence de l'anémie des jeunes enfants, des femmes et des hommes adultes. En 2000, environ un tiers des enfants de 6-59 mois souffrait d'anémie (taux d'hémoglobine < 11 g/dL). Selon les seuils de l'OMS, cette prévalence indique que l'anémie constituait un problème de santé publique de niveau modéré. La prévalence de l'anémie était identique en milieu urbain et rural et les différences par sexe étaient peu marquées (Tableau I).

Selon l'enquête de 1994, la prévalence d'anémie (taux d'hémoglobine < 11 g/dL) était de 35% chez les enfants de 6-59 mois¹³ ;

Tableau I: Prévalence de l'anémie chez les enfants d'âge préscolaire [168]

Nom et date de l'enquête (Référence)	Caractéristiques des sujets	Age (mois)	Sexe	Effectif	Pourcentage d'enfants avec	
					Toute anémie (Hb < 11,0 g/dL)	Anémie sévère (Hb < 7,0 g/dL)
Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A 2000 (MdS, 2000)	Total	6-59	M/F	1486	31,5	n.d.
	Sexe					
		6-59	M	780	32,8	n.d.
		6-59	F	706	30,0	n.d.
	Résidence					
	Urbaine	6-59	M/F	747	31,9	n.d.
Rurale	6-59	M/F	739	31,1	n.d.	

Hb: Hémoglobine; n.d.: non disponible

Note: Les résultats basés sur des effectifs trop faibles ne sont pas présentés.

Dans la région de Kénitra, deux enquêtes locales sur la prévalence de l'anémie chez les enfants d'âge préscolaire et scolaire ont été conduites en 2002 en milieu urbain et rural :

- la première a collecté des données sur 111 enfants de 0-59 mois dans deux centres de santé sentinelles ; la prévalence de l'anémie chez ces enfants ($Hb < 11$ g/dL) était de 77%, une prévalence très élevée liée au faible niveau socio-économique des enfants fréquentant ces centres .

- la seconde a collecté des données auprès de 263 écoliers de 12 à 16 ans ; l'anémie ($Hb < 12$ g/dL) affectait un tiers de ces enfants. Aucune relation significative n'avait été mise en évidence entre la prévalence de l'anémie et le score de diversité alimentaire estimé chez ces enfants .

Chez les femmes, les résultats de l'enquête nationale de 2000 indiquent qu'un tiers des femmes non enceintes souffraient d'anémie. Les différences de prévalence selon le milieu de résidence n'étaient pas marquées (Tableau 16). La prévalence augmentait avec l'âge pour atteindre 38% chez les femmes de 45-49 ans. Chez les femmes enceintes, la prévalence d'anémie était estimée à 37% en 2000, un peu plus élevée que chez les femmes non enceintes. Les disparités selon le milieu de résidence étaient plus marquées chez les femmes enceintes, la prévalence étant de 40% en milieu rural et 35% en milieu urbain.

En 1994 (enquête nationale), 31% des femmes non enceintes et 46% des femmes enceintes souffraient d'anémie. La prévalence variait peu selon les caractéristiques sociodémographiques considérées (milieu de résidence et âge).

Tableau II: Prévalence de l'anémie chez les femmes en âge de procréer [168].

Nom et date de l'enquête (Référence)	Caractéristiques des sujets	Age (années)	Effectif	Pourcentage de femmes avec	
				Toute anémie (femmes enceintes: Hb < 11,0 g/dL; femmes non enceintes: Hb < 12,0 g/dL)	Anémie sévère (toutes les femmes Hb < 7,0g/dL)
Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A 2000 (MdS, 2000)	Femmes non enceintes				
	Total	15-49	1784	32,6	n.d.
	Age				
		15-19	169	27,8	n.d.
		20-24	294	31,3	n.d.
		25-29	379	30,3	n.d.
		30-34	325	36,0	n.d.
		35-39	298	33,2	n.d.
		40-44	210	37,1	n.d.
		45-49	109	37,6	n.d.
	Résidence				
	Urbaine	15-49	981	33,9	n.d.
	Rurale	15-49	803	31,9	n.d.
	Femmes enceintes				
	Total	15-44	462	37,2	n.d.
	Résidence				
Urbaine	15-44	224	34,8	n.d.	
Rurale	15-44	238	39,5	n.d.	

Hb: Hémoglobine; n.d.: non disponible

Note: Les résultats basés sur des effectifs trop faibles ne sont pas présentés

En 2000, la prévalence de l'anémie chez les hommes adultes était estimée, au niveau national, à 18%, sans différence significative entre le milieu urbain et rural. En 1994, cette prévalence était estimée à 10%. Les différences dans les techniques de dosage de l'hémoglobine ne permettent pas de comparer les résultats de ces deux enquêtes.

Tableau III: Prévalence de l'anémie chez les hommes adultes [168]

Nom et date de l'enquête (Référence)	Caractéristiques des sujets	Age (années)	Effectif	Pourcentage d'hommes avec	
				Toute anémie (Hb < 13,0 g/dL)	Anémie sévère (Hb < 9,0 g/dL)
Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A 2000 (MdS, 2000)	Total	18-60	635	18,0	n.d.
	Résidence				
	Urbaine	18-60	329	16,7	n.d.
Rurale	18-60	300	19,3	n.d.	

Hb: Hémoglobine; n.d.: non disponible

Note: données provenant de la base de données de l'OMS (Database on Anaemia).

L'analyse des disponibilités et de la consommation alimentaires au Maroc indique un régime alimentaire pauvre en fer. Les disponibilités en viande, produit riche en fer héminique ayant une biodisponibilité élevée, sont faibles et la consommation limitée, surtout en milieu rural. Le régime alimentaire reste largement basé sur les céréales, groupe d'aliment qui contient du fer sous forme non héminique, donc peu absorbable par l'organisme. Par ailleurs, l'habitude de consommer du thé juste avant ou après les repas, très courante au Maroc, est un facteur important d'inhibition de l'absorption du fer. Les parasitoses pouvant provoquer une anémie semblent assez peu répandues au Maroc.

1.2 Intervention pour lutter contre l'anémie ferriprive

Depuis 1986, des comprimés de fer sont distribués aux femmes enceintes au niveau des structures sanitaires. Le Programme National de Lutte contre les Troubles dus aux Carences en Micronutriments vise notamment à étendre la couverture de supplémentation en fer et acide folique des femmes enceintes. A travers des mesures visant la population en général, mais plus

particulièrement les femmes enceintes, en post-partum et les enfants de moins de 5 ans, ce programme vise une réduction d'un tiers de la prévalence de l'anémie ferriprive par rapport à son niveau de 1995, pour l'ensemble de la population.

La supplémentation en fer des femmes enceintes est documentée par l'Enquête sur la Population et la Santé Familiale (EPSF) de 2003-2004, enquête représentative au niveau national. Selon cette enquête, seulement 37% des femmes enceintes avaient bénéficié d'une supplémentation en fer. La couverture de supplémentation était bien plus limitée en milieu rural qu'en milieu urbain et de fortes disparités entre régions étaient également observées.

Tableau IV: Supplémentation en fer: pourcentage de mères ayant pris des comprimés de fer ou du sirop durant la grossesse [169]

Nom et date de l'enquête (Référence)	Caractéristiques des sujets	Effectifs de mères ayant une naissance dans les 5 années précédant l'enquête	Pourcentage ayant pris des comprimés de fer ou du sirop durant la grossesse
Enquête sur la Population et la Santé Familiale (EPSF) 2003-2004 (MdS et al., 2005)	Total	4695	36,5
	Résidence		
	Urbaine	2517	48,8
	Rurale	2177	22,1
	Région		
	Chaouia-Ouardigha	325	32,3
	Doukkala-Abda	329	26,6
	Fès-Boulmane	237	44,9
	Gharb-Chrarda-Bni Hssen	257	26,7
	Grand-Casablanca	477	53,7
	Marrakech-Tensift-Al Haouz	522	28,8
	Meknes-Tafilalet	339	38,1
	Oriental	307	31,8
	Rabat-Salé-Zemmour-Zaër	323	45,4
	Souss-Massa-Draa	512	41,6
Tadla-Azilal	226	26,1	
Tanger-Tétouan	435	40,6	
Taza-Al Hoceima-Taounate	312	26,0	

Note: Les résultats basés sur des effectifs trop faibles ne sont pas présentés

De plus, des stratégies de lutte à long terme contre l'anémie ont été mises en place dans le cadre du Programme National de Lutte contre les Troubles dus aux Carences en Micronutriments. Ainsi, l'Alliance Nationale pour la Fortification a conçu et mis en œuvre le programme de fortification des farines de blé tendre en fer et vitamines du groupe B (thiamine, riboflavine, niacine et acide folique). En 2007, la législation a rendu obligatoire la fortification de la farine par les minotiers. Le logo « aliment enrichi » (logo comportant la mention « Seha wa salama ») a été élaboré pour faciliter l'identification des aliments fortifiés. En 2009, 62% de la farine nationale de blé tendre disponible sur le marché était fortifiée en fer et vitamines du groupe B. Le lancement de la farine enrichie s'est accompagné de campagnes de communication.

Le Ministère de la Santé a élaboré de nombreux supports de communication en direction des professionnels de santé, des instituteurs et élèves du primaire et de la population en général (dépliants sur la stratégie de supplémentation en micronutriments et la fortification de la farine, documents informatifs sur l'anémie et la carence en acide folique et les stratégies de lutte.

2. Conséquences logiques :

La malnutrition a des graves répercussions sur la santé, le déséquilibre de celle-ci aboutit sur la maladie ou à une forte prédisposition comme il a été mis en évidence précédemment, un niveau de santé bas constitue un véritable piège de sous développement économique. Le Maroc est l'un des pays remarquablement touché par la carence en fer, la population concernée se

trouverait dans l'incapacité de produire à la hauteur du statut des individus la constituant s'il y avait pas ce problème.

Il est alors évident même s'il ya pas d'études le confirmant, que la carence en fer a un sérieux impact sur la productivité de la population dans notre pays. Cette situation de carence constitue fort probablement un des éléments de ce fameux piège du sous développement. Sur ce, aucun décollage ne serait possible sans l'intervention pour corriger ce manque. Les gouvernements ont tenté à plusieurs reprises mais sans prendre en considération toute les données nécessaires pour atteindre cet objectif. Les approches d'intervention qu'on vient d'étaler précédemment sont loin d'être globales et restent au contraire limitées.

La question reste posée : « somme nous condamnés dans ce piège ? » Nous souhaitons que nos responsables reviennent sur ce problème avec une vision globalisante, à fin de quitter le piège à l'instar des « tigres d'Asie ».

Conclusion

L'anémie est un sérieux problème de santé, la carence en fer en est la cause principale. Les étiologies sont apparemment dominées par la malnutrition, cependant, elle-même dépendante du niveau socioéconomique. Il paraît évident que le comportement socioanthropologique des marocains y est pour beaucoup et on cite dans ce sens, le comportement alimentaire, la taille et la structure de la famille, le niveau d'instruction.

Les connaissances acquises sur le métabolisme du fer et qui ne cessent de progresser, permettraient de maîtriser de mieux en mieux le problème. Ainsi de nouvelles stratégies diagnostiques et thérapeutiques issues de ces connaissances seraient d'un grand apport quant à la prise en charge des anémiques. D'autres acquisitions permettraient d'éviter même ces états de carence, à savoir des études sociologiques de la population à fin de procéder par des moyens les plus adaptés à la réalité loin de l'esprit bureaucratique, qui procède souvent par l'action d'en haut aboutissant souvent à l'échec, au moins partiellement.

La carence en fer est l'une des causes de mauvais état de santé, et par conséquent elle ne peut être que l'une des causes du ralentissement du développement socioéconomique du pays, et de la pauvreté des familles. ainsi pour espérer, un développement, il faut œuvrer à quitter ce piège en le classant dans les priorités, vu son impact et sa fréquence. C'est dire que le développement réel au Maroc, reste tributaire de la lutte contre la carence en fer, ceci d'autant plus que pays en souffre.

Des efforts ont été entrepris dans ce sens depuis les années 80 (1986), Cependant les résultats sont médiocres. Cette situation est loin d'être stimulante. Pour les responsables, il suffit de voir la pénurie des études et des enquêtes faites dans ce sens, qui témoignent presque d'un désintérêt en égard à l'ampleur du problème.

Résumé

Résumé

Titre : « Le fer : aspects métaboliques, problèmes de carence et situation actuelle au Maroc »

Auteurs : EL AZAMI Khadir

Mots clés : Fer - Métabolisme de fer - Carence en fer - Modèle causal - Situation alimentaire au Maroc.

Le fer est l'un des oligoéléments les plus importants pour le bon fonctionnement de l'organisme. La carence martiale sévit remarquablement dans la population mondiale et particulièrement au Maroc. Son impact est dominé par l'abaissement des capacités cognitives et physiques, ce qui retentit sur la scolarisation et la productivité du travail.

Pour palier à la carence martiale, le Maroc a procédé à une supplémentation en fer, cependant cette approche a fait preuve de son inefficacité. D'où la place d'une approche plus globale introduisant des aspects socioanthropologiques de la population.

L'objectif de notre travail était d'abord, de rapporter l'état actuel des connaissances acquises relatives au métabolisme du fer. Ces acquis sont abondants et ne cessent de progresser, ils permettraient plus de maîtrise de l'homéostasie martiale. Puis de mettre en relief la relation entre le niveau de santé et le développement socioéconomique. Ceci à fin d'insister sur le piège que nous tend l'anémie carencielle dans ce sens, pour conclure en fin que le décollage socioéconomique de notre pays reste tributaire de la lutte contre cette carence en particulier. Et que cette lutte, malgré la disponibilité de données scientifiques abondantes et récentes sur le fer, ne peut être efficace que si on procède dans le cadre d'une approche globale introduisant en plus les aspects socioanthropologiques.

Abstract

Title: « Iron: metabolic, deficiency problem and present nutritional status in Morocco »

Author: El AZAMI Khadir

Keywords : Iron - Iron metabolism - Iron deficiency - causal model - food situation in Morocco

Iron is one of the most important trace elements for the proper functioning of the body. Remarkably prevalent iron deficiency in the world population, particularly in Morocco. Its impact is dominated by the lowering of cognitive and physical abilities, this affects schooling and labor productivity.

To overcome iron deficiency, Morocco has made an iron supplementation, however, this approach has proved ineffective. Hence the introduction of a more comprehensive approach introducing socio-anthropological aspects of the population.

The objective of our work was first to report the current state of knowledge acquired concerning iron metabolism. These achievements are abundant and continue to advance, they would more than mastery of martial homeostasis. Then highlight the relationship between the level of health and socioeconomic development. This end to emphasize that we tend to trap iron deficiency anemia in this sense, to conclude at the end of the socioeconomic off our country remains dependent on the fight against this particular deficiency. And that this struggle, despite the availability of abundant and recent scientific data on iron, can not be effective if we proceed through introducing a comprehensive socio-anthropological aspects and more.

الملخص

العنوان: الحديد: الجوانب الاستقلابية ، مشاكل النقص والوضعية الحالية في المغرب

الكاتب : الازمي الخضر

الكلمات الأساسية : الحديد - استقلاب الحديد - نقص الحديد- النموذج السببي- الوضع الغذائي في المغرب

يعتبر الحديد واحدا من العناصر النادرة الأكثر أهمية بالنسبة لحسن سير عمل الجسم. يتفشى نقص الحديد بشكل ملحوظ في ساكنة العالم، ولا سيما في المغرب. ويهيمن تأثيره عن طريق تخفيض القدرات المعرفية والجسدية، وهذا يؤثر على التعليم وإنتاجية العمل.

للتغلب على نقص الحديد، المغرب استعمل مكملات الحديد، ومع ذلك، فقد أثبت أن هذا النهج غير فعال. وبالتالي تم إدخال نهج أكثر شمولاً مع استحداث الجوانب الاجتماعية والأنثروبولوجية للسكان.

هدف عملنا في البداية كان، استحضار الحالة الراهنة للمعارف المكتسبة المتعلقة باستقلاب الحديد. هذه الإنجازات وفيرة ومستمرة في التقدم، حيث انها ساعدت في فهم أكثر لتوازن الحديد في الجسم . ثم تسليط الضوء على العلاقة بين مستوى الصحة والتنمية الاجتماعية والاقتصادية. هذا مع التأكيد على فخ أنيميا نقص الحديد التي نميل لها، لكي نستلخص في الأخير ان الاقلاع الاقتصادي في بلدنا يبقى تابع لمكافحة هذا النقص بالخصوص. وأن هذا الصراع، على الرغم من توفر على بيانات علمية وفيرة وحديثة على الحديد، لا يمكن أن يكون فعالاً إلا إذا كنا نمضي من خلال إدخال نهج أكثر شمولية للجوانب الاجتماعية والأنثروبولوجية.

Bibliographie

[1] **Hall A, Bobrow E, Brooker S, Jukes M & Nokes K.** Anaemia in schoolchildren in eight countries in Africa and Asia. *Public Health Nutr*, (2001) 4, 749-756.

[2] **Paddle, J.J.** Evaluation of the haemoglobin colour scale and comparison with the Haemocue haemoglobin assay. *Bull Organ Mond Sante*, (2002). 80, 813-816.

[3] **OMS / UNICEF.** Joint statement: Focusing on anaemia, towards an integrated approach for effective anaemia control. OMS, (2004).

[4] **De silva, NR.** Impact of mass chemotherapy in the morbidity due to soil transmitted nematodes. *Acta Trop*, (2003).86, 197-214.

[5] **Oski, F.A.** Iron deficiency in infancy and childhood. *N. Engl. J. Med*; (1993). 329, 190-193.

[6] **Ministère de la Santé (MS).**, Enquete nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iode et la supplementation par la vitamine A. Maroc.(2001).

[7] **Andrews NC.** Disorders of iron metabolism [published erratum appears in *N Engl J Med* 2000 Feb 3;342(5):364]. *N Engl J Med* 1999;341(26):1986-95.

[8] **Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O.** Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820(3):403-10.

[9] **Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI.** The importance of nontransferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 2000;23(3):185-92.

[10] **Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI.** Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood* 2003;102(7):2670-7.

[11] **McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al.** An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science* 2001;291(5509):1755-9.

[12] **Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al.** Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter [see comments]. *Nature* 2000;403(6771):776-81.

[13] **Pietrangelo A.** The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32(1):131-8.

[14] **Osaki S, Johnson DEF.** The possible significance of the ferrous oxidase activity of ceruloplasmin in normal human serum. *J Biol Chem* 1966;241:2746-51.

[15] **Kaplan J, O'Halloran TV.** Iron metabolism in eukaryotes: Mars and Venus at it again [comment]. *Science* 1996;271(5255):1510-2.

[16] **Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al.** Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388(6641):482-8.

[17] **Andrews NC.** The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31(10):991-4.

[18] **Latunde-Dada GO, Takeuchi K, Simpson RJ, McKie AT.** Haem carrier protein 1 (HCP1): Expression and functional studies in cultured cells. *FEBS Lett* 2006 22;580(30):6865-70.

[19] **Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al.** Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nat Genet* 1999;21(2):195-9.

[20] **Santos M, Wienk KJ, Schilham MW, Clevers H, de Sousa M, Marx JJ.** In vivo mucosal uptake, mucosal transfer and retention of iron in mice. *Lab Anim* 1997;31(3):264-70.

[21] **Canonne-Hergaux F, Zhang AS, Ponka P, Gros P.** Characterization of the iron transporter DMT1 (NRAMP2/DCT1) in red blood cells of normal and anemic mk/mk mice. *Blood* 2001;98(13):3823-30.

[22] **Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al.** Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nat Genet* 2005;37(11):1264-9.

[23] **Lambe T, Simpson RJ, Dawson S, Bouriez-Jones T, Crockford TL, Lopherd M, et al.** Identification of a Steap3 endosomal targeting motif essential for normal iron metabolism. *Blood* 2009;113(8):1805-8.

[24] **Liuzzi JP, Aydemir F, Nam H, Knutson MD, Cousins RJ.** Zip14 (Slc39a14) mediates non-transferrin-bound iron uptake into cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(37):13612-7.

[25] **Zanninelli G, Loréal O, Brissot P, Konijn AM, Slotki IN, Hider RC, et al.** The labile iron pool of hepatocytes in chronic and acute iron overload and chelator-induced iron deprivation. *J Hepatol* 2002;36(1):39-46.

[26] **Kakhlon O, Cabantchik ZI.** The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes(1). *Free Radic Biol Med* 2002;33(8):1037-46.

[27] **Konijn AM, Glickstein H, Vaisman B, Meyron-Holtz EG, Slotki IN, Cabantchik ZI.** The cellular labile iron pool and intracellular ferritin in K562 cells [In Process Citation]. *Blood* 1999;94(6):2128-34.

[28] **Shi H, Bencze KZ, Stemmler TL, Philpott CC.** A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin. *Science* 2008;320(5880):1207-10.

[29] **Crichton C.** The importance of iron in biological systems. In: Crichton R, editor. *Inorganic chemistry of iron metabolism*. second ed. Chichester: John Wiley and sons, 2001, p.17-45.

[30] **Crichton R.** The importance of iron for biological systems. In: Crichton R, editor. *Inorganic biochemistry of iron metabolism*. Chichester: John Wiley and Sons, 2001, p.17-48.

[31] **Aisen P, Listowsky I.** Iron transport and storage proteins. *Annu Rev Biochem* 1980;49:357-93.

[32] **Crichton R. iron and oxidative stress.** *Inorganic biochemistry of iron metabolism: from molecular mechanisms to clinical consequences.* Chichester: John Wiley and Sons, 2001, p.235-57.

[33] **Longueville A, Crichton RR.** An animal model of iron overload and its application to study hepatic ferritin iron mobilization by chelators. *Biochem Pharmacol* 1986;35(21):3669-78.

[34] **Anderson GJ, Frazer DM.** Recent advances in intestinal iron transport. *Curr Gastroenterol Rep* 2005;7:365–72.

[35] **Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al.** The iron exporter ferroportin/slca40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell Metab* 2005;1:191–200.

[36] **Mastrogiannaki M, Matak P, Keith B, Simon MC, Vaulont S, Peyssonnaud C.** Hif-2alpha, but not hif-1alpha, promotes iron absorption in mice. *J Clin Invest* 2009;119:1159–66.

[37] **Muckenthaler MU, Galy B, Hentze MW.** Systemic iron homeostasis and the iron-responsive element/iron-regulatory protein (ire/irp) regulatory network. *Annu Rev Nutr* 2008;28:197–213.

[38] **Galy B, Ferring-Appel D, Kaden S, Grone HJ, Hentze MW.** Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. *Cell Metab* 2008;7:79–85.

[39] **Zhang DL, Hughes RM, Ollivierre-Wilson H, Ghosh MC, Rouault TA.** A fer- roportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. *Cell Metab* 2009;9:461–73.

[40] **Chaston T, Chung B, Mascarenhas M, Marks J, Patel B, Srail SK, et al.** Evidence for differential effects of hepcidin in macrophages and intestinal epithelial cells. *Gut* 2008;57:374–82.

[41] **Brasse-Lagnel C, Karim Z, Letteron P, Bekri S, Bado A, Beaumont C.** Intestinal dmt1 cotransporter is down-regulated by hepcidin via protea-Some internalization and degradation. *Gastroenterology* 2011;140:1261–71, e1.

[42] **Viatte L, Nicolas G, Lou DQ, Bennoun M, Lesbordes-Brion JC, Canonne-Hergaux F, et al.** Chronic hepcidin induction causes hyposideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatotic mice. *Blood* 2006;107:2952–8.

[43] **C. Beaumont *, Z. Karim Publié par Elsevier Masson SAS./** Actualité du métabolisme du fer (Iron metabolism: State of the art) // La Revue de médecine interne-4349 2012- p 3

[44] **Beaumont C, Canonne-Hergaux F.** Erythrophagocytosis and recycling of heme iron in normal and pathological conditions; regulation by hepcidin. *Transfus Clin Biol* 2005;12:123–30.

[45] **Marro S, Chiabrando D, Messana E, Stolte J, Turco E, Tolosano E, et al.** Heme controls ferroportin1 (fpn1) transcription involving bach1, nrf2 and a mare/are sequence motif at position -7007 of the fpn1 promoter. *Haematologica* 2011;95:1261–8.

[46] **Delaby C, Pilard N, Puy H, Canonne-Hergaux F.** Sequential regulation of ferroportin expression after erythrophagocytosis in murine macrophages: early mrna induction by haem, followed by iron-dependent protein expression. *Biochem J* 2008;411:123–31.

[47] **De Domenico I, Ward DM, Langelier C, Vaughn MB, Nemeth E, Sundquist WI, et al.** The molecular mechanism of hepcidin-mediated ferroportin down-regulation. *Mol Biol Cell* 2007;18:2569–78.

[48] **Piga A, Longo F, Duca L, Roggero S, Vinciguerra T, Calabrese R, et al.** High non-transferrin bound iron levels and heart disease in thalassemia major. *Am J Hematol* 2009;84:29–33.

[49] **Liuzzi JP, Lichten LA, Rivera S, Blanchard RK, Aydemir TB, Knutson MD, et al.** Interleukin-6 regulates the zinc transporter zip14 in liver and contributes to the hypozincemia of the acute-phase response. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:6843–8.

[50] **Khan AA, Quigley JG.** Control of intracellular heme levels: Heme transporters and heme oxygenases. *Biochim Biophys Acta* 2011;1813:668–82.

[51] **Ganz T.** Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117:4425–33.

[52] **Babitt JL, Huang FW, Wrighting DM, Xia Y, Sidis Y, Samad TA, et al.** Bone morphogenetic protein signaling by hemojuvelin regulates hepcidin expression. *Nat Genet* 2006;38:531–9.

[53] **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 metabolism. *Nat Genet* 2009;41:482–7.

[54] **Meynard D, Kautz L, Darnaud V, Canonne-Hergaux F, Coppin H, Roth MP.** Lack of the bone morphogenetic protein bmp6 induces massive iron overload. *Nat Genet* 2009;41:478–81.

[55] **Huang FW, Pinkus JL, Pinkus GS, Fleming MD, Andrews NC.** A mouse model of juvenile hemochromatosis. *J Clin Invest* 2005;115:2187–91.

[56] **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;281:28494–8.

[57] **Pietrangelo A.** Non-hfe hemochromatosis. *Hepatology* 2004;39:21–9.

[58] Maes K, Nemeth E, Roodman GD, Huston A, Esteve F, Freytes C, et al. In anemia of multiple myeloma, hepcidin is induced by increased bone morphogenetic protein 2. *Blood* 2010;116:3635–44.

[59] C. Beaumont *, Z. Karim Publié par Elsevier Masson SAS./ Actualité du métabolisme du fer (Iron metabolism: State of the art) // La Revue de médecine interne-4349 2012- p 4

[60] Forejtnikova H, Vieillevoye M, Zermati Y, Lambert M, Pellegrino RM, Guihard S, et al. Transferrin receptor 2 is a component of the erythropoietin receptor complex and is required for efficient erythropoiesis. *Blood* 2010;116: 5357–67.

[61] Coulon S, Dussiot M, Grapton D, Maciel TT, Wang PH, Callens C, et al. Polymeric iga1 controls erythroblast proliferation and accelerates erythropoiesis recovery in anemia. *Nat Med* 2011;17:1456–65.

[62] Lim JE, Jin O, Bennett C, Morgan K, Wang F, Trenor 3rd CC, et al. A mutation in sec1511 causes anemia in hemoglobin deficit (hbd) mice. *Nat Genet* 2005;37:1270–3.

[63] Ohgami RS, Campagna DR, McDonald A, Fleming MD. The steep proteins are metalloreductases. *Blood* 2006;108:1388–94.

[64] Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrias. *Lancet* 2011;375:924–37.

[65] **Han AP, Yu C, Lu L, Fujiwara Y, Browne C, Chin G, et al.** Heme-regulated eif2alpha kinase (hri) is required for translational regulation and survival of erythroid precursors in iron deficiency. *Embo J* 2001;20:6909–18.

[66] **Keel SB, Doty RT, Yang Z, Quigley JG, Chen J, Knoblaugh S, et al.** A heme export protein is required for red blood cell differentiation and iron homeostasis. *Science* 2008;319:825–8.

[67] **Nemeth E, Hecpidin Ganz T.** Iron-loading anemias. *Haematologica* 2006;91:727–32.

[68] **Andrews NC.** Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med* 1999;341:1986–95.

[69] **Tanno T, Bhanu NV, Oneal PA, Goh SH, Staker P, Lee YT, et al.** High levels of gdf15 in thalassemia suppress expression of the iron regulatory protein hepcidin. *Nat Med* 2007;13:1096–101.

[70] **Nathalie Marioa,*.** Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer// *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* - MAI 2012 - N° 442 .p 2

[71] <http://www.westgard.com/biodatabase1.htm>

[72] **Vassault A, Grafmeyer D, de Graeve J, et al.** Quality specifications and allowable limits for validation of methods used in clinical biochemistry. *Ann Biol Clin* 1999;57(6):685-95.

[73] **Harris EK, Yasaka T.** On the calculation of a “reference change” for comparing two consecutive measurements. *Clin Chem* 1983; 29(1):25-30.

[74] **Thomas C, Thomas L.** Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48(7):1 066-76.

[75] **David O, Grillo A, Ceoloni B, et al.** Analysis of red cell parameters on the Sysmex XE 2100 and ADVIA 120 in iron deficiency and in uraemic chronic disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2006;66(2):113-20.

[76] **Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T.** Detection, evaluation and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116(23):4754-61.

[77] **Kariger PK, Stoltzfus RJ, Olney D, et al.** Iron deficiency and physical growth predict attainment of walking but not crawling in poorly nourished Zanzibari infants. *J Nutr* 2005;135(4):814-9.

[78] **R'zik S, Beguin Y.** Serum soluble transferrin receptor concentration is an accurate estimate of the mass tissue receptors. *Exp Hematol* 2001;29(6):677-85.

[79] **Thorpe SJ, Heath A, Sharp G, et al.** A WHO reference reagent for the serum transferrin receptor (sTfR): international collaborative study to evaluate a recombinant soluble transferrin receptor preparation. *Clin Chem Lab Med* 2010;48(6):815-20.

[80] Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101(9):3359-64.

[81] Lee EJ, Oh EJ, Park YJ, et al. Soluble transferrin receptor (sTfR), ferritin, and sTfR/ Log ferritin index in anemic patients with nonhe- matologic malignancy and chronic inflammation. *Clin Chem* 2002; 48(7)1118-221.

[82] Assessing the Iron status of populations. WHO 2004. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf

[83] Vernet M, Corberand J, David V, et al. Algorithmes de prescription recommandés pour le diagnostic d'un déficit et d'une surcharge en fer. *Ann Biol Clin* 2001;59(2):149-55.

[84] Galesloot TE, Vermeulen SH,Geurts-Moespot AJ, et al. Serum hepcidin: reference ranges and biochemical correlates in the general population. *Blood* 2011;117(25):e218-25.

[85] Thomas C, Kobold U, Balan S, et al. Serum hepcidin-25 may replace the ferritin index in the Thomas plot in assessing iron status in anemic patients. *Int J Lab Hem* 2011;33(2):187-93.

[86] Oustamanolakis P, Koutroubakis IE, Messaritakis I, et al. Serum hepcidin and prohepcidin concentrations in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23(3):262-8.

[87] Pietrangelo A. Hepcidin in human iron disorders: Therapeutic implications. *J Hepatol* 2011;54(1):173-81.

[88] Yoshida K, Furihata K, Takeda S, Nakamura A, Yamamoto K, Morita H, et al. A mutation in the ceruloplasmin gene is associated with systemic hemosiderosis in humans. *Nat Genet* 1995;9(3):267–72.

[89] Videt-Gibou D, Belliard S, Bardou-Jacquet E, Troadec MB, Le Lan C, Jouanolle AM, et al. Iron excess treatable by copper supplementation in acquired aceruloplasminemia: a new form of secondary human iron overload *Blood* 2009;114(11):2360–1.

[90] Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: a key role in iron overload and iron toxicity. *Biochim Biophys Acta* 2012;1820:403–10.

[91] Nathalie Marioa,*. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer// REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2012 - N° 442 .p 4

[92] Assessing the Iron status of populations. WHO 2004. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf

[93] http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf

[94] **Thurnham DI, McCabe LD, Haldar S, et al.** Adjusting plasma ferritin concentrations to remove the effects of subclinical inflammation in the assessment of iron deficiency: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2010;92(3):546-55.

[95] **Beuzard Y, Raffoux E.** Juste prescription du bilan fer. *Biotribune*2005;15(1):20-1.

[96] **Cook JD.** Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Reas Clin Haematol* 2005;18(2):319-32.

[97] **Nathalie Marioa,*.** Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer// *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* - MAI 2012 - N° 442 .p 5

[98] **Milman N, Byg KE, Bergholt T.** Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy- should the iron dose be adjusted according to serum ferritin ? *Ann Hematol* 2006;85(9)567-73.

[99] **Milman N.** Iron in pregnancy – How do we secure an appropriate iron status in the mother and child ? *Ann Nutr Metab* 2011;59(1):50-4.

[100] **Siddappa MH, Rao R, Long JD, et al.** The assessment of newborn iron stores at birth: A review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007;92(2):73-82.

[101] **Niklowitz P, Menke T, Andler W, et al.** Serum iron, ferritin, transferrin, total iron binding capacity, hs-CRP, LDL cholesterol and

magnesium in children; new reference intervals using the Dade dimension clinical chemistry system. Clin Chim Acta. 2004;342(1-2):211-7.

[102] **Ooi CL, Lepage N, Nieuwenhuys E, et al.** Pediatric reference intervals for soluble transferrin receptor-ferritin index. World J Pediatr 2009;5(2):122-6.

[103] **Vazquez Lopez MA, Carracedo A, Lendinez F, et al.** The usefulness of serum transferrin receptor for discriminating iron deficiency without anemia in children. Haematologica 2006;91(2):264-5.

[104] **Doherty CP.** Host-pathogen interactions: the role of iron. J Nutr 2007 ;137:1341-4.

[105] Nathalie Marioa,*.
Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer// REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - MAI 2012 - N° 442 .p 7

[106] **Weiss G, Goognough LT.** Anemia of chronic disease. N Engl J Med 2005;352(10):1011-23.

[107] **Skikne BS, Punnonen K, Caldron PH, et al.** Improved differential diagnosis of anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: A prospective multicenter evaluation of soluble transferrin receptor and the sTfR/log ferritin index. Am J Hematol 2011;86(11)923-7.

[108] **Arndt U, Kaltwasser R, Gottschalk R, et al.** Correction of iron-deficient erythropoiesis in the treatment of anemia of chronic disease with recombinant human erythropoietin. Ann Hematol 2005;84(3):159-66.

[109] **Steinmetz HT, Tsamaloukas A, Schmitz S, Wiegand J, et al.** A new concept for the differential diagnosis and therapy of anaemia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2010;19(2):261-9.

[110] **Nathalie Marioa,*.** Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer// *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* - MAI 2012 - N° 442 .p 7

[111] Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte, argumentaire. http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/anemie_argu.pdf

[112] **Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al.** Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000;11(3):530-8.

[113] Traitement de l'anémie au cours de l'insuffisance rénale chronique de l'adulte, recommandations. http://www.soc-nephrologie.org/PDF/enephro/recommandations/Afssaps/2005/anemie_reco.pdf.

[114] **Beglinger C, Breymann C.** Traitement de la carence en fer. www.medicalforum.ch (archives – numero3/2010).

[115] **Mei Z, Cogswell ME, Parvanta I, et al.** Hemoglobin and ferritin are currently the most efficient indicators of population response to iron interventions: an analysis of nine randomized controlled trials. *J Nutr* 2005;135(8):1974-80.

[116] **Bailey K.V.** *Le prescripteur*. Genève : OMS. No. 11. (1994).

[117] **Goldwater P.N et col.** An unusual case of microangiopathie hemolytic anaemia associated with enterohemorrhagic Escherichia Coli 0113 : H21 infection, a verocytotoxin-2/shiga toxin-2 producing serotype. In : J Infect ; (1998). 37(3) : 302-304.

[118] **Ramirez-Mateos C et col.** Anemia and iron deficiency in 490 mexican pregnant women . In : Rev Invest Clin ; (1998). 50(2) :119-126.

[119] **Szarfarc S.C. et De Souza S.B.** Prevalence and risk factors in iron deficiency and anemia . In : Arch Latino Am Nutr ; (1997). 47 (2 suppl. 1) : 35-38.

[120] **OMS/UNICEF.** Guidelines for the control of iron deficiency in countries of the eastern mediterranean middle east and north africa. (1995) 65 p.

[121] **Roodenburg AJ.** Iron supplementation during pregnancy. In : Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol ; (1995). 61(1) : 65-71.

[122] **Ortiga R.M. et col.** Iron Supplementation during pregnancy. Standards and alternatives. In : Nutr. Hosp ; (1998). 13(3) : 114-120.

[123] **Mahfoudi, M.** La lutte contre les carences en micronutriments s'intensifie. Revue de presse de la santé, Mars 2005.

[124] **Mds/DP et OMS.** Politique de Santé de l'enfant au Maroc - Analyse de situation. Ministère de la Santé/Direction de la Population et Organisation Mondiale de la Santé, Bureau régional de la Méditerranée Orientale. 2005

[125] **MdS, ORC Macro, et Ligue des Etats arabes.** Enquête sur la Population et la Santé Familiale (EPSF) 2003-2004. Ministère de la Santé, Service des Etudes et de l'Information Sanitaire SEIS, Division de la Planification et des Études, Direction de la Planification et des Ressources Financières, Rabat; ORC Macro, Calverton, Maryland, USA; Ligue des Etats arabes, Projet PAPFAM, Le Caire 2005.

[126] **Becerra C. et coll.** Prevalence of anemia in pregnancy, Pucallpa Regional Hospital, Peru. In : Revue panam. Salud Publica ; (1998). 3(5) : 285-292.

[127] **Viteri FE, Alvarez E, Batres R and al.** Fortification of sugar with ethylene diaminetetraacetate (FeNaEDTA) improves iron status in semirural Guatemalan populations. In : Am J Clin Nutr ; (1995). 61(5): 1153-63.

[128] **MdS. Non daté, b.** Programme National de Nutrition - Lutte contre les troubles dus aux carences en micronutriments. Ministère de la Santé, Royaume du Maroc.
<http://srvweb.sante.gov.ma/revuepresse/dossiersante/Documents/Programme%20National%20de%20Lutte%20contre%20la%20Malnutrition.pdf>

[129] **MdS.** Lancement de la campagne de communication: Promotion de la farine enrichie. Ministère de la Santé, Royaume du Maroc 2007.

[130] **Giro R.** Le métabolisme du fer. In : Option Bio ; (1997). 178 : 5.

[131] **Najean Y.** Metabolisme du fer. In : *Encycl Med Chir. Endocrinologie Nutrition*, Paris, France, (1995).10 ; 359 :9.

[132] **Chapple A.** Iron deficiency anemia in women of South Asian descent : a qualitative study. In : *Ethn. Health* (1998a). 3(3) : 199-212.

[133] **Fairweather-Tait S.J. et coll.** The bioavailability of iron in different weaning foods and the enhancing effect of a fruit drink containing ascorbic acid. In : *Pediatr Res* ; (1995). 37(4Pt1): 389-394.

[134] **Hamdaoui M.H.** Etude de la carence en fer chez l'homme et de la biodisponibilité du fer non héminique chez le rat Wistar : effet de la cuisson, du thé et de la vitamine C. Thèse de doctorat d'Etat ES-Sciences Biologiques. Faculté des Sciences de Tunis. (1997). 195 p.

[135] **Allen L.H. et coll.** Improving iron status through diet. The application of knowledge concerning dietary iron. Arlington Virginia : OMNI/USAID. (1997) 20 p.

[136] **Reddy M.B. et Cook J.D.** Absorption of nonheme iron in ascorbic acid-deficient rats. In : *J. Nutr* ; (1994) 124(6) : 882-887.

[137] **Hamdaoui M.H et Coll.** Effet du thé sur la biodisponibilité du fer non héminique, du cuivre, du zinc et du magnésium chez le rat Wistar. In : *Arch Physiol Bioch* ; (1996). 104 : D112-113.

[138] **Gleerup A. et coll.** Iron absorption from the whole diet. Comparison effect of two different distributions of daily calcium intake. In : Am. J. Clin. Nutr. (1995). 61(1) : 97-104.

[139] **Geissler P. W. et coll.** Perceptions of soil-eating and anemia among pregnant women on the Kenyan Coast. In : Soc Sci Med ; (1999) 48(8) : 1069-1079.

[140] **Fernandez M.C. et Priulig B.** Iron deficiency anemia and intestinal parasitosis in 36 togolase pregnant women. In :Med Trop ; (1998). 58 : 1-103.

[141] **Bottargo G et coll.** The clinical pattern of subclinical silent celiac disease : an analysis on 1026 consecutive cases. In : Am J Gastroenterol ; (1999). 13(1pt1) : 691-696.

[142] **Rockey D.C. et coll.** Relative frequency of upper gastrointestinal and colonic lesions in patients with positive fecal occult blood tests. In : N. Engl. J. Med. (1998) 339(3) : 153-159.

[143] **Jansen C.A. et coll.** Reconsidering menorrhagia in gynecological practice . Is a 30-years old definition still valid ? In : Enr. J. Obstet Gynecol. Reprod Biol ; (1998). 78(1): 69-72.

[144] **Kaunitz A. M. et coll.** Oral contraceptive health benefits : perception versus reality. Jacksonville: Department of obstetrics and Gynecology, University of Florida Health Science Center. 32209 USA. (1998).

[145] **Chapple A.** General practitioners perceptions of the illness behavior and health needs of South Asian women with menorrhagia. In : *Ethn Health* ; (1998b) 3(1-2) : 81-93.

[146] **Sadahiro S. et coll.** Anemia in patients with colorectal cancer. In : *J.Gastroenterol* ; (1998) 33(4) : 488-494.

[147] **Peach H.G. et coll.** Helicobacter pylori infection : an added stressor on iron status of women in the community. In : *Med. J. Aust* ; (1998) 169(4) : 188-190.

[148] **Milman et coll.** Serum ferritin, hemoglobin and helicobacter pylori infection : a seroepidemiologic survey comprising 2794 danish adults. In : *Gastroenterology* ; (1998) 115(2) : 268-274.

[149] **WHO.** Report of a Technical Working Group. Maternal Health and Safe Motherhood Programme. (1993). Prevention and Management of Severe Anaemia in Pregnancy : report of a technical working group, Geneva, 20-22 May 1991. Geneva, WHO, 35 p

[150] **Herberg S.** La carence en fer en nutrition humaine. Paris : Editions médicales internationales. (1988) 203 p.

[151] **Maire B, Beghin I, Delpeuch F, Kolsteren P and Remaut de Winter AM.** La surveillance nutritionnelle: une approche opérationnelle et durable. In : *Studies in health services organisation and policy*, 13. Belgique: ITG Press. (1999) 82 p.

[152] **Beutler E, Hoffbrand AV, Cook JD.** Iron deficiency and overload. Am Soc Hematol Educ Program. Hematology 2003;1(1):40-61.

[153] **Brissot P, Bardou-Jacquet E, Jouanolle AM, Loreal O.** Iron disorders of genetic origin: a changing world. Trends Mol Med 2011 ;17:707-13.

[154] **Ganz T.** Heparin and iron regulation, ten years later. Blood 2011;117:4425-33.

[155] **Harrison-Findik DD.** Role of alcohol in the regulation of iron metabolism. World J Gastroenterol 2007 ;13:4925-30

[156] **Vernet M, Corberand J, David V, Deugnier Y, Frey J, Giraudet P, et al.,** Groupe de travail SFBC. Arbres décisionnels pour les pathologies du métabolisme du fer. Ann Biol Clin 2001 ;59:149-55.

[157] **Giroit R, Hagège I, Deux JF, Lionnet F.** Traitement de la surcharge en fer dans les maladies hématologiques (hémochromatoses héréditaires exclues). Hématologie 2006 ;12:181-92.

[158] **Cook JD, Flowers CH, Skikne BS.** The quantitative assessment of body iron. Blood 2003 ;101:3359-64.

[159] **Ernst O.** Évaluation de la surcharge en fer : quelle place pour l'IRM Hématologie 2009;15:10-1.

[160] Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE, recommandations. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recos_hfe-1_-_finale.pdf.

[161] **van Bokhoven MA, van Deursen CTh, Swinkels DW.** Diagnosis and management of hereditary haemochromatosis. *BMJ* 2011;342: 218-23.

[162] **Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, et al.** Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 Practice guideline by the American association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2011;54(1): 328-43.

[163] Evaluation clinique et économique du dépistage de l'hémochromatose HFE1 en 2004. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/Hemochromatose_rap.pdf.

[164] **Castiella A, Zapata E, Alústiza JM.** Non-invasive methods for liver fibrosis prediction in hemochromatosis: One step beyond. *World J Hepatol* 2010;27:251-5.

[165] **J. C Berthélemy,** les relations entre santé, développement et réduction de la pauvreté. *C.R.Biologies* 331(2008)

[166] **D.E.Bloom, D. canning.** Health and economic growth: Reconciling the micro and macro evidence; mimeo, Harvard School of Public Health

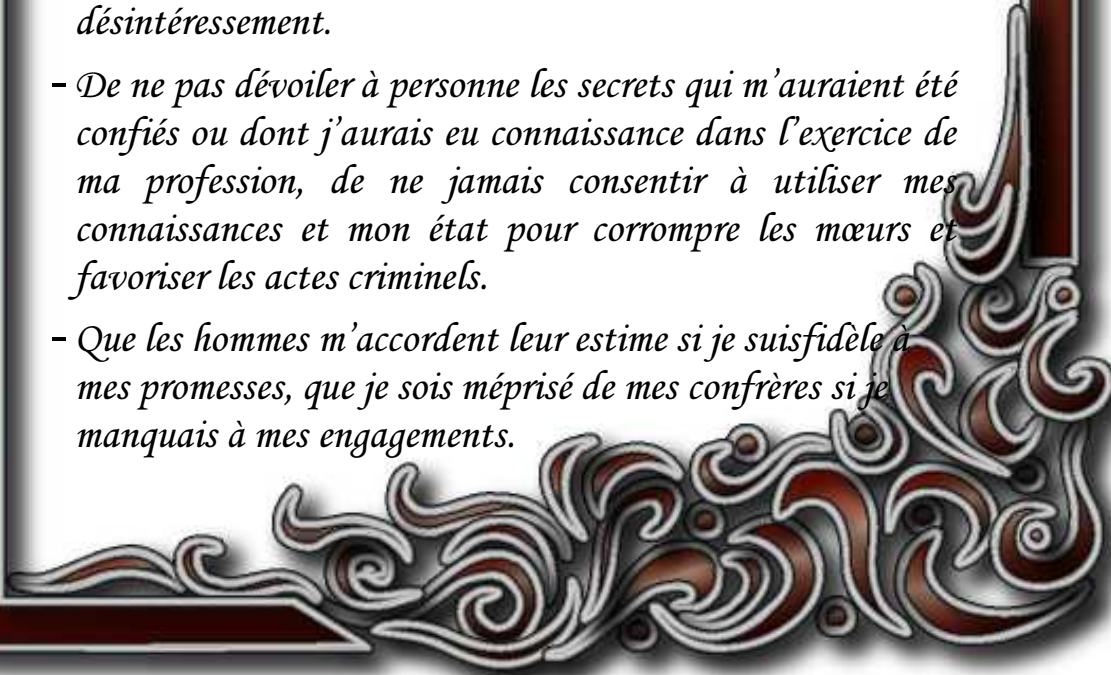
[167] Profil Nutritionnel du Maroc – Division de la nutrition et de la protection des consommateurs ,FAO,2011 .

[168] **MdS.** Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A. Ministère de la Santé, Royaume du Maroc 2000.

[169] **MdS, ORC Macro, et Ligue des Etats arabes. 2005. Enquête sur la Population et la Santé Familiale (EPSF) 2003-2004.** Ministère de la Santé, Service des Etudes et de l'Information Sanitaire- SEIS, Division de la Planification et des Études, Direction de la Planification et des Ressources Financières, Rabat; ORC Macro, Calverton, Maryland, USA; Ligue des Etats arabes, Projet PAPFAM, Le Caire.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
 - *D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
 - *D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
 - *De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
 - *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*
- 

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحس بالله العظيمة

- أن أراقب الله في مهنتي،
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم،
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية،
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع،
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية،
- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد"

جامعة محمد الخامس السويسي
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 18

سنة: 2013

الحديد : الجوانب الاستقلابية ، مشاكل النقص

والوضع الحالية في المغرب

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: 14/03/2013

من طرفه

السيد : الخضر الأزمي

المزاداد في 05 ماي 1988 بتطوان

لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : الحديد - استقلاب الحديد - نقص الحديد- النموذج السببي- الوضع الغذائي في المغرب

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد : يوسف بامو

أستاذ في علم الكيمياء الاحيائية

مشرف

السيد : الحسين بالوش

أستاذ في علم الكيمياء الاحيائية

السيدة : سعيدة طلال

أعضاء

أستاذة في علم الكيمياء الاحيائية

السيد : عز العرب مسرار

أستاذ في علم الدم البيولوجي