

ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
FES



Année 2016

Thèse N° 254/16

**ANÉMIES FERRIPRIVES  
EXPERIENCE DU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE  
DE L'HOPITAL MILITAIRE MOULAY ISMAIL DE MEKNES  
(A PROPOS DE 120 CAS)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23/12/2016

PAR

**M. NABIL AL-SADDIQ**

Né le 24 Mars 1989 à Khénifra

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE**

MOTS-CLES :

Anémie par carence en fer - Ferritinémie - Etiologies - Traitement martial - Prévention

JURY

|   |                         |
|---|-------------------------|
| M. EL BAAJ MOHAMED.....<br>Professeur de Médecine interne               | PRESIDENT ET RAPPORTEUR |
| M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM.....<br>Professeur agrégé de Médecine interne | } JUGES                 |
| M. BALOUCH LHOUSAINÉ .....<br>Professeur agrégé de Biochimie            |                         |
| Mme. BERRADY RHIZLANE.....<br>Professeur agrégé de Médecine interne     |                         |
| M. EDDOU HICHAM.....<br>Professeur assistant de Hématologie Clinique    | MEMBRE ASSOCIE          |

# PLAN

|   |    |
|---|----|
| CHAPITRE I : INTRODUCTION .....                           | 7  |
| CHAPITRE II : RAPPEL SUR LE METABOLISME DU FER .....      | 10 |
| I. SOURCE ALIMENTAIRE ET BESOIN EN FER : .....            | 11 |
| 1- Source :.....  | 11 |
| 2- Apport et besoin :.....                                | 12 |
| a) Femme enceinte et femme allaitante : .....             | 12 |
| b) Nourrisson .....                                       | 12 |
| c) Enfant.....  | 13 |
| d) Adolescent .....                                       | 13 |
| II. REPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME : .....           | 14 |
| III. METABOLISME DU FER : .....                           | 15 |
| 1- Absorption intestinale .....                           | 15 |
| a) La captation du fer au pôle apical .....               | 15 |
| b) Transport endocytaire.....                             | 17 |
| c) La libération plasmatique et oxydation du fer.....     | 17 |
| 2- Transport plasmatique :.....                           | 17 |
| a) Fer lié à la transferrine :.....                       | 17 |
| b) Fer non lié à la transferrine :.....                   | 18 |
| 3- Transfert intracellulaire : .....                      | 19 |
| 4- Fer intracellulaire :.....                             | 20 |
| a) Le pool du fer labile :.....                           | 20 |
| b) Le pool fonctionnel :.....                             | 21 |
| c) Le fer de stockage : .....                             | 22 |
| 5- Le recyclage du fer héminique par les macrophages..... | 23 |
| 6- Perte : .....  | 24 |
| IV. REGULATION DU METABOLISME DU FER : .....              | 25 |
| 1- Régulation cellulaire IRE/IRP .....                    | 25 |
| 2- Régulation systémique : Hepsidine .....                | 26 |
| a) Structure de l'Hepsidine :.....                        | 26 |

|   |    |
|---|----|
| b) Interaction Heparidine ferroportine .....                                    | 27 |
| c) Régulation de l'expression de l'Heparidine : .....                           | 28 |
| V. Fer et érythropièse .....  | 31 |
| 1- Acquisition du fer .....   | 31 |
| 2- Synthèse de l'Hème et formation d'hémoglobine : .....                        | 32 |
| 3- Fer et sa fonction de ligand dans le transport gazeux par l'hémoglobine .... | 34 |
| CHAPITRE III : MATERIELS ET METHODES.....                                       | 36 |
| CHAPITRE IV : RESULTATS : .....   | 47 |
| I. Nombre de patients colligés: .....   | 48 |
| II. Répartition selon les catégories de la population: .....                    | 48 |
| III. Etude clinique : .....   | 49 |
| 1- ATCD .....   | 49 |
| 2- Délai de consultation: .....   | 51 |
| 3- Motifs de consultation: .....  | 51 |
| 4- Signes fonctionnels : .....  | 52 |
| 5- Examen physique: .....   | 53 |
| IV. Données biologiques:.....   | 55 |
| 1- Données de l'hémogramme: .....   | 55 |
| 2- Bilan martial: .....   | 56 |
| 3- Bilan vitaminique: .....   | 56 |
| 4- Bilan inflammatoire .....  | 56 |
| V. ENQUETE ETIOLOGIQUE : .....  | 57 |
| 1- Interrogatoire: .....  | 57 |
| 2- Exploration gynécologique : .....  | 57 |
| 3- Les explorations endoscopiques digestives :58                                |    |
| VI. Aspects thérapeutiques:.....  | 60 |
| 1- Traitement de l'anémie ferriprive: .....                                     | 60 |
| 2- Traitement étiologique : .....   | 60 |
| VII. Aspects évolutifs:.....  | 61 |

|  |    |
|--|----|
| 1- Normalisation de l'hémogramme .....                       | 61 |
| 2- Absence d'amélioration: .....                             | 61 |
| 3- Récidive. ....  | 62 |
| CHAPITRE V : DISCUSSION .....                                | 63 |
| I. Données épidémiologiques : .....                          | 64 |
| 1- prévalence :.....   | 64 |
| 2- l'environnement et du statut socio-économique : .....     | 67 |
| II. PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ANEMIE FERRIPRIVE : .....          | 68 |
| 1- Etapes de la carence martiale :.....                      | 68 |
| 2- Les facteurs de risques :.....                            | 69 |
| III. ETUDE CLINIQUE : .....                                  | 71 |
| 1- interrogatoire :.....                                     | 71 |
| a) Les antécédents :.....                                    | 71 |
| b) Signes orientant vers une étiologie .....                 | 72 |
| c) Délai de consultation :.....                              | 73 |
| 2- Syndrome anémique.....                                    | 73 |
| 3- Les Signes de carence martiale : .....                    | 76 |
| 4- Autre troubles : .....                                    | 78 |
| IV. ETUDE PARACLINIQUES :.....                               | 79 |
| 1- Diagnostic positif : .....                                | 79 |
| a) Hémogramme :.....   | 80 |
| b) Frottis sanguin : .....                                   | 80 |
| c) Bilan martial :.....                                      | 83 |
| 2- Bilan à visée étiologique .....                           | 88 |
| a) Chez le nourrisson et le nouveau-né :.....                | 88 |
| b) Chez l'enfant :.....                                      | 88 |
| c) Chez la femme en période d'activité gynécologique : ..... | 89 |
| d) Dans les autres circonstances : .....                     | 89 |
| e) Quand aucune étiologie n'est retrouvée : .....            | 90 |

|   |     |
|---|-----|
| V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :.....                                 | 90  |
| 1. Les anémies inflammatoires : .....                             | 90  |
| 2. Les thalassémies hétérozygotes :.....                          | 91  |
| 3. Les anémies sidéroblastiques acquises : .....                  | 92  |
| VI. ETIOLOGIES.....   | 94  |
| 1- Perte de fer par spoliation chronique : .....                  | 94  |
| a) Hémorragies digestives :.....                                  | 94  |
| b) Hémorragies génitales : .....                                  | 100 |
| c) Autres causes plus rares de pertes sanguines chroniques :..... | 101 |
| 2- Malabsorption digestive du fer liée à une :.....               | 103 |
| 3- Majoration des besoins ou carence d'apport : .....             | 105 |
| VII. TRAITEMENT : .....   | 106 |
| 1- Objectifs  | 106 |
| 2- Traitement de la cause : .....                                 | 106 |
| 3- Traitement martial :.....                                      | 107 |
| 4- Transfusions globulaires :.....                                | 110 |
| 5- Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE)                         | 111 |
| VIII. EVOLUTION SOUS TRAITEMENT : .....                           | 111 |
| 1- Normalisation de l'hémogramme : .....                          | 111 |
| 2- Absence d'amélioration : .....                                 | 111 |
| 3- Récidive .....   | 113 |
| IX. PREVENTION .....  | 113 |
| CONCLUSION .....  | 120 |
| RESUMES .....   | 122 |
| BIBLIOGRAPHIE.....  | 129 |

## Abréviations :

|                  |  |
|------------------|--|
| AF               | : Anémie ferriprive                                  |
| Hb               | : hémoglobine  |
| VGM              | : volume globulaire moyen                            |
| TCMH             | : teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine        |
| CCMH             | : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine |
| GB               | : globules blancs                                    |
| CTF              | : Capacité totale de fixation                        |
| DCYTb            | : duodenal cytochrome reductase b                    |
| DMT1             | : divalent metal transporter 1                       |
| HCP1             | : heme carrier protein 1                             |
| STEAP3           | : six-transmembrane epithelial antigen of prostate 3 |
| IRE              | : Iron responsive element                            |
| IRP              | : Iron regulator protein                             |
| ALAS             | : l'acide delta aminolévulinique synthétase          |
| Fe <sup>2+</sup> | : Fer ferreux  |
| Fe <sup>3+</sup> | : Fer ferrique                                       |
| AINS             | : Anti inflammatoire non stéroïdien                  |
| Tf               | : Transferrine                                       |
| TFRc             | : récepteur de la transferrine                       |
| Epo              | : érythropoïétine                                    |
| APLV             | : Allergie aux protéines de lait de vache            |
| ZnPP             | : Protoporphyrine liée au zinc                       |
| MO               | : moelle osseuse                                     |
| Cs               | : coefficient de saturation                          |
| OMS              | : Organisation Mondiale de la Santé                  |

# INTRODUCTION

Malgré l'amélioration remarquable des conditions de vie durant ces dernières décennies, l'anémie demeure un problème majeur de santé publique en affectant la croissance physique, le développement cognitif, la reproduction et la capacité de travail physique ce qui aboutit à une diminution de la performance humaine. Elle atteint environ 2 milliard de personnes à travers le monde soit près du quart de la population mondiale [1], avec comme cause principale la carence martiale qui représente environ 30 à 50 % des étiologies [2].

La carence martiale présente la forme de carence en micronutriments la plus répandue dans le monde, touchant aussi bien les pays industrialisés que ceux en voie de développement [3]. Ses principales conséquences sont la morbidité et la mortalité, principalement liées à l'anémie. Il s'accompagne aussi d'une symptomatologie plus fruste, pernicieuse et délétère à type de fatigue (« mal du siècle »), d'un retentissement psychomoteur et cognitif, avec un impact scolaire non négligeable chez l'enfant, symptomatologie qui peut survenir en dehors de toute anémie décelable.

L'anémie ferriprive est une pathologie dont les facteurs de risque sont connus, ce qui rend possible sa prévention. Chez le sujet adulte, l'anémie est souvent liée à une perte chronique d'origine souvent gynécologique chez la femme en activité génital et digestive chez l'homme et la femme ménopausée. Chez l'enfant, il s'agit surtout d'une carence d'apport. Au Maroc, la prévalence de l'anémie ferriprive est de 37.2% chez les femmes enceintes et 31.6% chez les enfants âgés de 6 mois à 5 ans [4].

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

A travers cette étude rétrospective réalisée dans le service de Médecine Interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 6ans, allant du janvier 2010 au décembre 2015, portant sur 120 cas, nos objectifs sont :

- ✓ Etudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques de notre série.
- ✓ Etablir un profil étiologique.
- ✓ Et analyser les modalités thérapeutiques et évolutives, de l'anémie ferriprive.

# Rappel sur le métabolisme du fer

## I. SOURCE ALIMENTAIRE ET BESOIN EN FER :

### 1 - Source :

L'origine du fer de l'organisme dépend exclusivement des apports alimentaires. Il dépend aussi de la biodisponibilité du fer pour son absorption digestive, qui varie selon sa forme moléculaire et les nutriments qui l'accompagnent. Le tableau 1 donne la teneur en fer de quelques aliments usuels [7]. Ainsi, plus que la quantité de fer présent dans les apports alimentaires, c'est sa qualité de fer héminique ou non héminique et les facteurs extrinsèques régulant son absorption qui déterminent la couverture des besoins en fer.

Tableau 1 : Teneur en fer (en mg) pour 100g de produits comestibles [6]

| Aliments                 | Teneur en fer (mg/100 g) |
|--------------------------|--------------------------|
| Pomme                    | 0,3                      |
| Orange                   | 0,4                      |
| Brocoli                  | 1,1                      |
| Lentilles                | 8,6                      |
| Épinards                 | 3,1                      |
| Tomate                   | 0,6                      |
| Maïs (corn flakes)       | 1,4                      |
| Nouilles                 | 2,1                      |
| Pain                     | 0,7                      |
| Chocolat à croquer       | 1,4                      |
| Vin                      | 0,3 à 5                  |
| Beurre                   | 0,2                      |
| Œuf (1 œuf de 48 g)      | 1,3                      |
| Lait de vache pasteurisé | 0,04                     |
| Lait maternel            | 0,05                     |
| Camembert                | 0,5                      |
| Côte de bœuf             | 3,1                      |
| Foie de bœuf             | 6,5                      |
| Foie de veau             | 15                       |
| Foie de porc             | 19                       |
| Carpe                    | 1,0                      |
| Hareng                   | 1,1                      |
| Maquereau                | 1,0                      |

## 2- Apport et besoin :

Les apports nutritionnels conseillés en fer ont été estimés, pour satisfaire la couverture des besoins, à 16 mg/j pour les femmes contre 8 mg/j pour les hommes [7].

Plusieurs enquêtes internationales ont établi qu'à travers le monde, l'apport de fer pour 1 000 calories ingérées est stable, de 4 à 12 mg/j. Dans cette fourchette d'apports, les quantités les moins importantes sont susceptibles d'entraîner des carences en fer.

### a) Femme enceinte et femme allaitante :

Chez la femme enceinte, il existe un accroissement des besoins liés à l'augmentation de la masse érythrocytaire maternelle (environ 500 mg), la constitution des réserves du fœtus (environ 300 mg) et du placenta (environ 25 mg).

On estime à 20 mg les apports quotidiens nécessaires en fer de la femme enceinte et de la femme allaitante [7]. Ces besoins sont majorés à 30 mg en cas de carence martiale avérée.

### b) Nourrisson [8] :

Le nourrisson né à terme a un stock en fer d'environ 300 mg. Ses besoins sont couverts par l'allaitement au sein ou artificiel pendant les 8 premières semaines de vie, en raison du ralentissement de l'érythropoïèse de cette période par rapport à l'érythropoïèse fœtale. Il n'y a donc pas d'indication à supplémenter en fer l'enfant pendant les 2 premiers mois de vie.

À la fin du deuxième mois de vie, en réponse à la chute du taux d'hémoglobine, l'érythropoïèse s'accroît et majore les besoins en fer. Les besoins quotidiens sont donc de l'ordre de 1 mg, cette valeur pouvant être supérieure chez les enfants nourris au lait de vache, qui n'apporte que 0,4 à 0,5 mg/j dans la ration de lait de l'enfant de cet âge, dont simplement 10 à 35 % sont absorbés. Il importe donc de fournir une supplémentation en fer dès l'âge de 3 à 4 mois, à raison de 10 à 15 mg/j permettant un apport réel en fer de 1 mg/j. La supplémentation du lait par des sels ferreux avec

l'objectif d'apporter 0,7 mg/100 ml est la méthode la plus simple et la plus efficace. Chez les prématurés, elle est effectuée dès l'âge de 1 mois.

c) Enfant <sup>[6]</sup>:

Des apports en fer de 10 mg/j sont recommandés chez les enfants de 12 mois jusqu'à l'adolescence. Il n'est pas rare que ces apports fassent défaut, notamment dans les pays en voie de développement où le fer est surtout fourni par les céréales, sans apport conjoint de viande, volaille, ou poisson.

d) Adolescent <sup>[6]</sup>:

Au pic de la croissance pubertaire, la prise de poids annuelle moyenne est de 10 kg et l'augmentation du taux d'hémoglobine de 0,5 à 1 g/dl. Un apport supplémentaire de 350 mg de fer environ doit être fourni pendant cette période : chez la fille, les apports quotidiens de l'ordre de 15 mg/j sont nécessaires, et chez le garçon 10 mg/j sont suffisants.

## II. RÉPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME :

L'organisme d'un être humain adulte contient environ 4 g de fer <sup>[9]</sup>, qui est présent sous forme héminique (hémoglobine, myoglobine, cytochromes, peroxydases, catalases) et non héminique (transferrine, ferritine, hémossidérine).

Environ 60 à 70 % du fer est incorporé dans l'hémoglobine (figure 1) et 10 % dans la myoglobine, les cytochromes et les enzymes contenant de l'hème. Le compartiment de réserve représente 30% du fer corporel, stocké dans la ferritine (réserve facilement mobilisable) et dans l'hémossidérine (réserve difficilement mobilisable), et est principalement situé dans le système macrophagique du foie, de la moelle osseuse et de la rate. La forme plasmatique est liée à la transferrine.

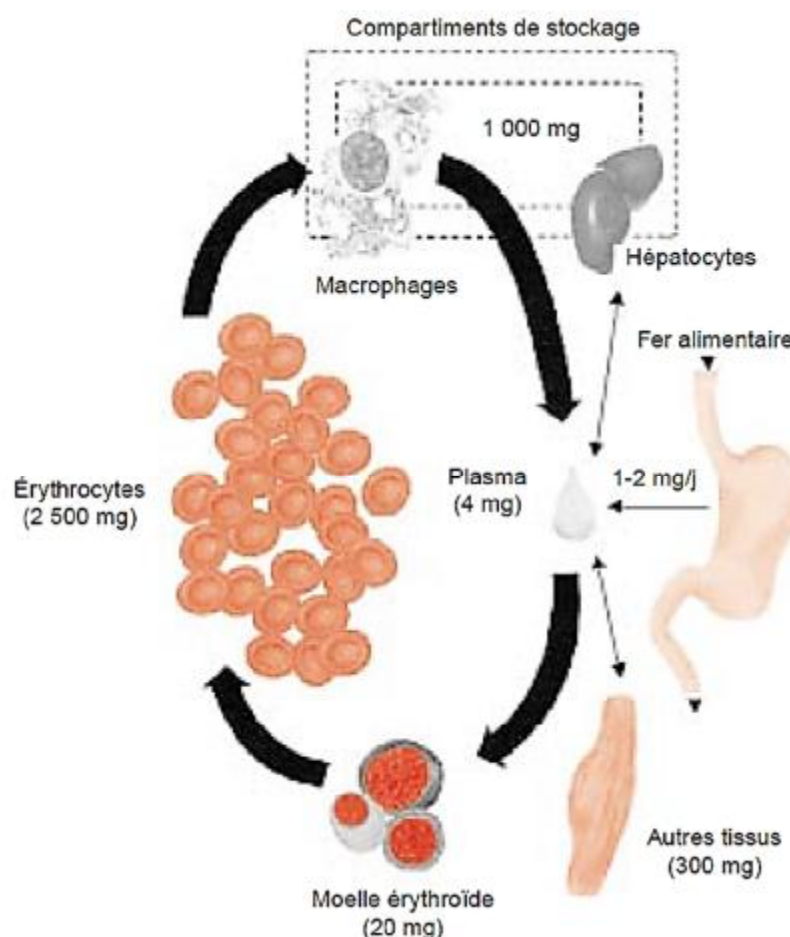


Figure 1: Répartition du fer dans l'organisme humain <sup>[9]</sup>.

### III. MÉTABOLISME DU FER :

#### 1- Absorption intestinale :

L'absorption digestive du fer prend principalement place au niveau duodéal [9]. Le fer y est capté sous forme héminique, lié à un noyau hème, ou non héminique. Le fer héminique est plus biodisponible (20%) que le fer non héminique (5%). Les niveaux d'absorption peuvent être modulés par certains nutriments.

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.

##### a) La captation du fer au pôle apical :

Le fer non héminique, 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 [10,11] (figure 2).

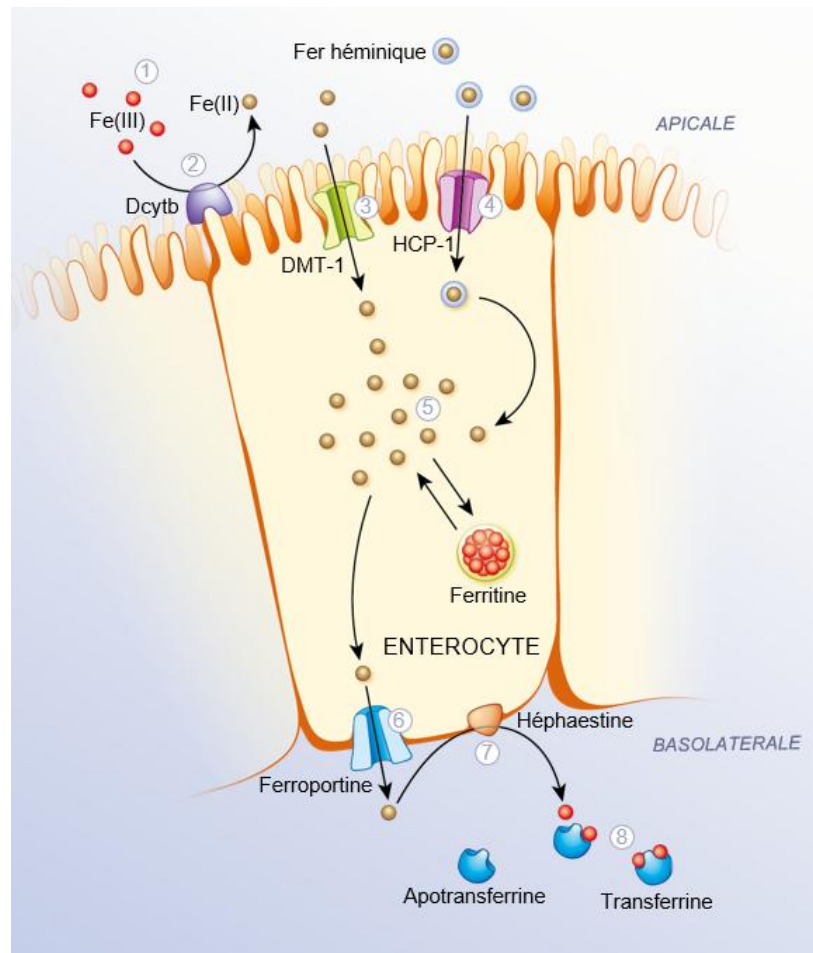
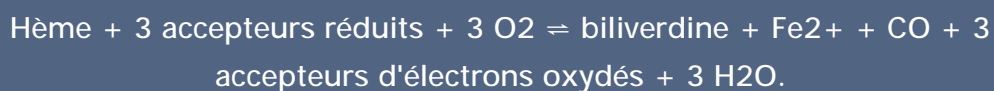


Figure 2: Absorption du fer alimentaire par les entérocytes duodénaux [82]

La captation du fer hémique pourrait faire intervenir HCP1 (heme carrier protein 1), un récepteur qui permettrait l'internalisation de l'hème [12] ; son rôle reste discuté. Le noyau hème intégré dans la cellule est alors dégradé par l'hème-oxygénase, ses produits de dégradation sont : la biliverdine, un cation de fer  $Fe^{2+}$  et le monoxyde de carbone CO [13,14]:



### b) Transport endocytaire :

Une fois capté, le fer transite par le cytosol à partir duquel il va être libéré ou bien stocké dans la ferritine (figure 2). Le mécanisme du transport à l'intérieur de l'entérocyte reste mal connu.

### c) La libération plasmatique et oxydation du fer :

La sortie du fer des entérocytes se fait au pôle baso-latéral, et fait intervenir la Ferroportine qui exporte le fer sous forme ferreuse (figure 2). Le transfert plasmatique du fer est couplé à son oxydation de  $Fe^{2+}$  en  $Fe^{3+}$ , nécessaire à la prise en charge du fer par la transferrine, et catalysée par l'Héphaestine [15], protéine appartenant à la famille des oxydases cuivre-dépendantes et qui possède un domaine d'ancrage membranaire [15].

## 2- Transport plasmatique :

### a) Fer lié à la transferrine :

Les échanges de fer entre les sites d'absorption (duodénum), de stockage (foie et rate) et d'utilisation (moelle osseuse) se font par l'intermédiaire de la transferrine, protéine plasmatique chargée de véhiculer le fer dans l'organisme. (Figure 3).

La transferrine lie deux atomes de  $Fe(III)$  avec une haute affinité ( $K_D=10^{-23}$  mol/L) et cette fixation nécessite la présence d'un ion carbonate ou bicarbonate. La transferrine est une molécule bilobée, chaque lobe pouvant fixer un atome de fer. Les deux lobes présentent une forte homologie interne et il est probable que le gène de la transferrine a évolué par duplication d'un gène ancestral.

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 puisque 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.

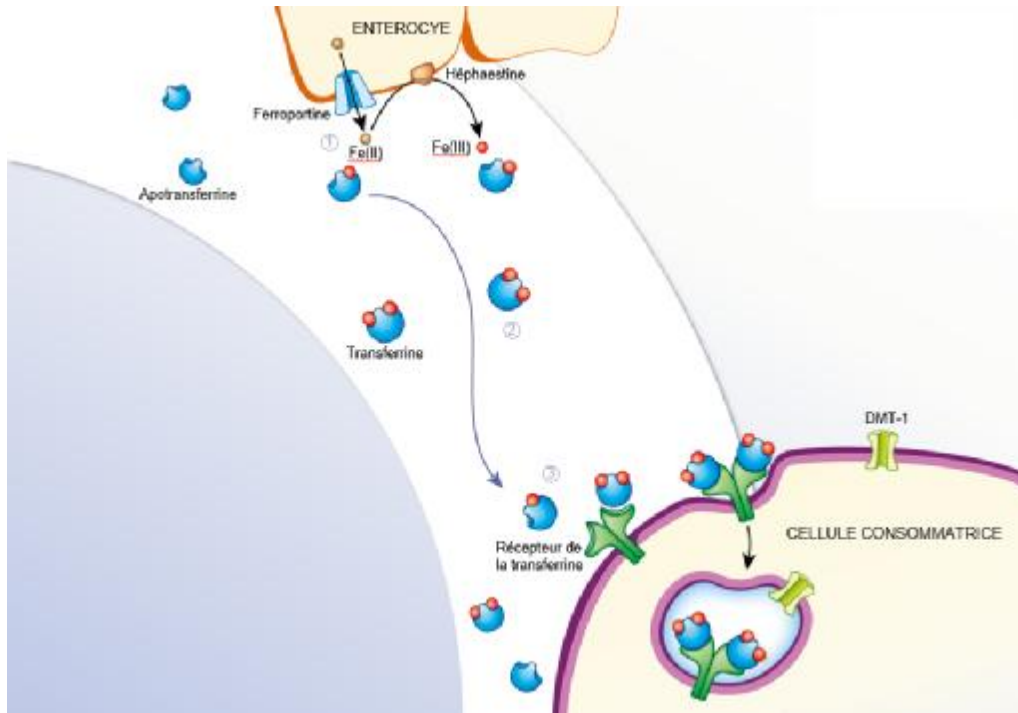


Figure 3: transport du fer dans plasma [82]

#### b) Fer non lié à la transferrine :

Lorsque la saturation de la transferrine augmente, du fer non lié à la transferrine apparaît dans le plasma [16]. 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 [16, 18].

### 3- Transfert intracellulaire :

La captation du fer-transferrine plasmatique par les cellules fait intervenir le récepteur 1 de la transferrine (TFRc) <sup>[19]</sup> (figure 4). 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 second récepteur Tfr2, dont l'expression est limitée au foie et aux érythroblastes ne semble pas jouer un rôle dans la captation du fer mais paraît interagir avec le récepteur à l'érythropoïétine (Epo) et stiuler sa voie de signalisation <sup>[20]</sup>.

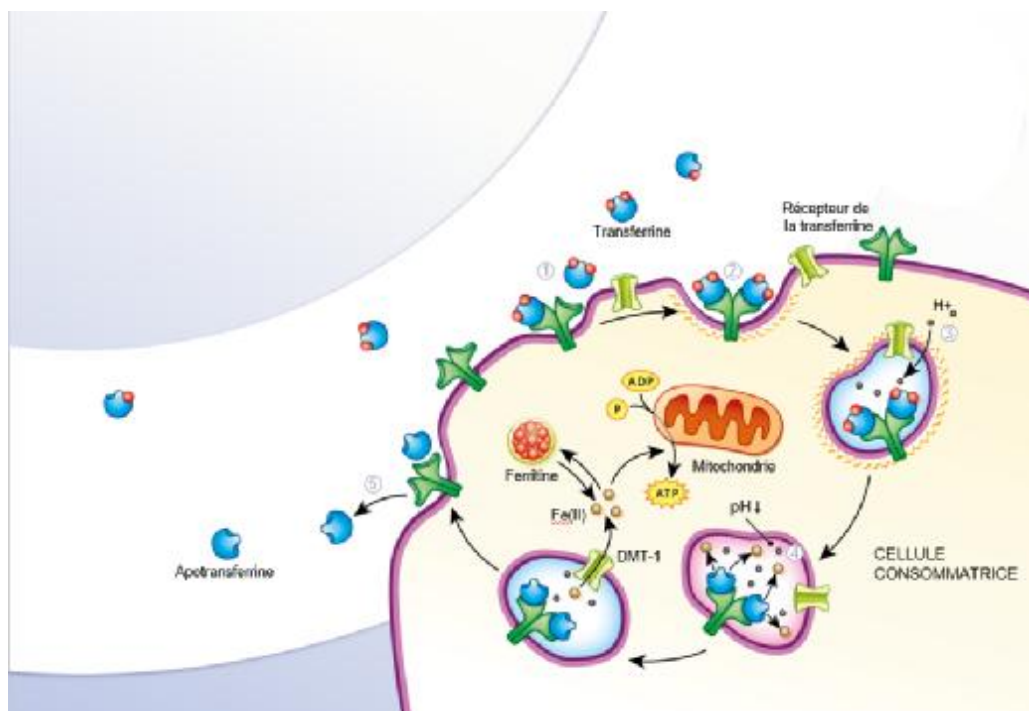


Figure 4: captation du fer par la cellule consommatrice <sup>[82]</sup>

Le complexe transferrine-récepteur de la transferrine est internalisé au cours d'un processus d'endocytose (figure 4). Le pH abaissé au sein de vésicules permet la libération du fer. Celui-ci sera alors exporté vers le cytoplasme grâce à DMT1 <sup>[19]</sup>. 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 <sup>[21,22]</sup>.

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 [23]. 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 en fer.

#### 4- Fer intracellulaire :

Trois grands secteurs sont à considérer : le fer labile «cytoplasmique», le fer fonctionnel et le fer stocké.

##### a) Le pool de fer labile :

Il correspond au fer en transit vers les autres secteurs. Sa nature chimique n'est pas pleinement caractérisée [24-26]. Récemment une protéine chaperonne, assurant le transfert du fer vers la ferritine cellulaire, a été identifiée [27]. La concentration en fer doit être particulièrement maîtrisée dans ce secteur pour éviter :

- Que du fer en excès ne participe à la genèse d'espèces réactives de l'oxygène qui vont être toxiques pour la cellule,
- Ou qu'une déficience en fer ne permette plus d'assurer l'approvisionnement du pool fonctionnel. Elle est évaluée par des méthodes fluorescentes à 0,2  $\mu$ M dans les hépatocytes.

**b) Le pool fonctionnel :**

Il correspond au fer qui est associé aux différentes protéines nécessitant sa présence comme cofacteur pour assurer leur fonction biologique [28, 29]. 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 hémiques 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 sulfures 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 : les oxygénases et la lipo-oxygénase, des hydroxylases comme la phényl-alanine-hydroxylase, la tyrosine-hydroxylase et la tryptophanehydroxylase. 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.

c) Le fer de stockage :

Il correspond au fer associé à la ferritine (figure 5). 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 [30]. Le fer y est présent sous une forme chimiquement inactive, évitant ainsi tout effet délétère [31, 32].



Figure 5: stockage du fer [82]

## 5- Le recyclage du fer héminique par les 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 [9]. Celui-ci est alors orienté soit vers la ferritine, protéine de stockage du fer, soit vers le secteur plasmatique (figure 6). La sortie du fer des macrophages fait intervenir la ferroportine [9, 33-35], qui va exporter le fer sous forme de  $Fe^{2+}$ . Il est alors secondairement oxydé en  $Fe^{3+}$  sous l'action de la céruloplasmine [36,37]. 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.

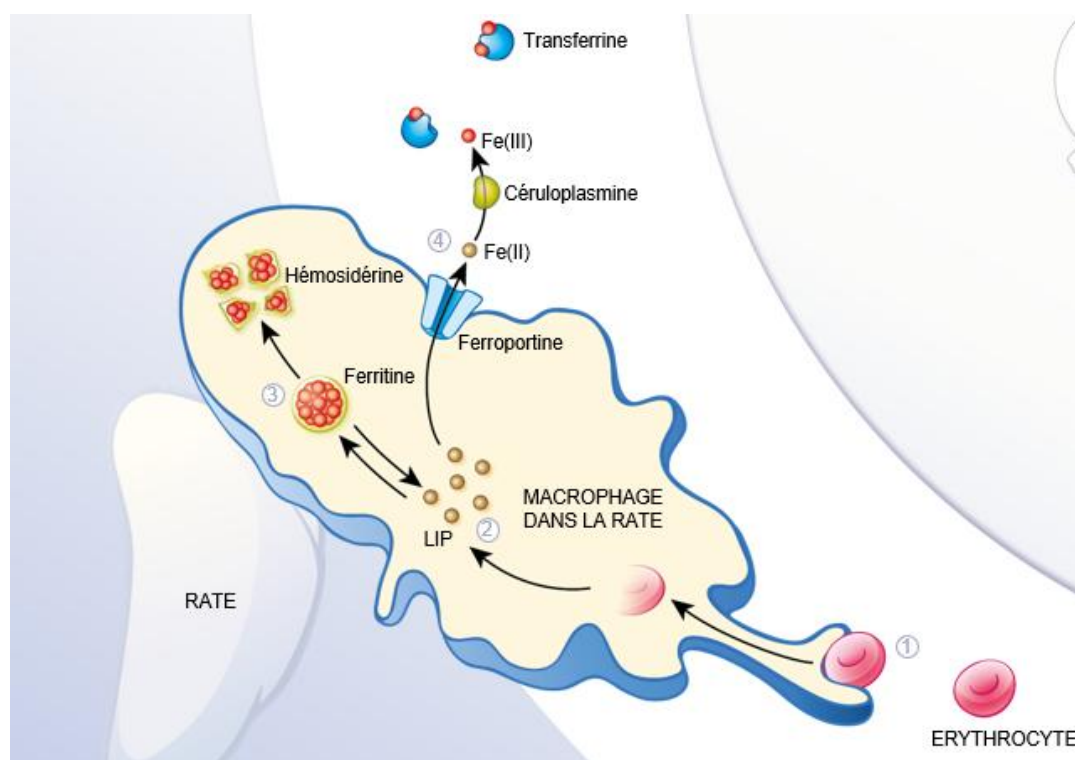


Figure 6: recyclage du fer héminique par les macrophages [82]

## 6- Perte :

Les mouvements très actifs du fer dans l'organisme se font selon des voies qui ont peu d'échanges avec le milieu extérieur. Alors que le stock martial de l'adulte normal est d'environ 3 à 4 g, seuls 1 à 2 mg sont absorbés et excrétés chaque jour (figure 1).

Les pertes sont pour deux tiers liées à la desquamation des cellules du tractus gastro-intestinal, pour le reste à la desquamation des cellules de l'épiderme. L'élimination urinaire est très faible ; l'élimination sudorale est négligeable.

Chez l'homme, les pertes sont estimées à 1 mg/j ; chez la femme, elles sont plus élevées du fait des hémorragies menstruelles : 50 % des femmes ont des pertes en fer supérieures à 1,5 mg/j, 10 % supérieures à 2 mg/j. La grossesse est également un élément de perte en fer chez la femme, un nouveau-né à terme ayant un stock de fer de 75 à 100 mg/kg.

Tout saignement chronique majore les pertes en fer, puisque 1 mL de sang total contient 0,5 mg de fer.

## IV. RÉGULATION DU MÉTABOLISME DU FER :

### 1 - Régulation cellulaire : IRE/IRP

Cette régulation dépend de l'interaction entre des protéines cytoplasmiques appelées IRP (iron responsive protein) de type 1 ou 2 (figure 7), et un motif ARN très conservé, appelé IRE (iron responsive element), présent dans les ARNm des gènes cibles [38]. La reconnaissance d'un motif IRE présent dans la région 5' non codante d'un ARNm par une molécule d'IRP entraîne une répression de la traduction (ferritine H et L, ferroportine, ALAS2) alors que la fixation de molécules IRP sur des motifs IRE présents dans la partie 3' non codante d'un ARNm (RTf1, DMT1) augmente sa stabilité par protection contre un clivage par les endonucléases.

En présence de fer, l'IRP1 acquiert un centre fer-soufre et perd son affinité de liaison aux IRE, permettant la synthèse de ferritine et la déstabilisation de l'ARNm du récepteur de la transferrine. La chaîne d'assemblage des centres fer-soufre dans la mitochondrie est nécessaire à l'acquisition de ce centre [4Fe-4S] par IRP1. En revanche, IRP2 ne contient pas de centre fer-soufre mais est régulé par le protéasome.

Ce mécanisme de régulation post-transcriptionnel par le fer permet à la cellule d'adapter sa capacité d'acquisition du fer à ses besoins immédiats, en modulant la stabilité de l'ARNm du récepteur de la transferrine, et de se protéger de l'effet toxique du fer en synthétisant la ferritine dès que le fer cytosolique augmente.



b) Interaction Hépécidine-ferroportine :

L'hépécidine interagit avec la ferroportine, l'exportateur du fer particulièrement présent sur les entérocytes et les macrophages. Cette interaction provoque l'internalisation de la ferroportine qui est alors dégradée au sein du protéasome cellulaire [42], (figure 8). Des résultats, discutés, suggèrent que cette internalisation soit dépendante d'une étape de phosphorylation en lien avec la kinase Jak2 [43].

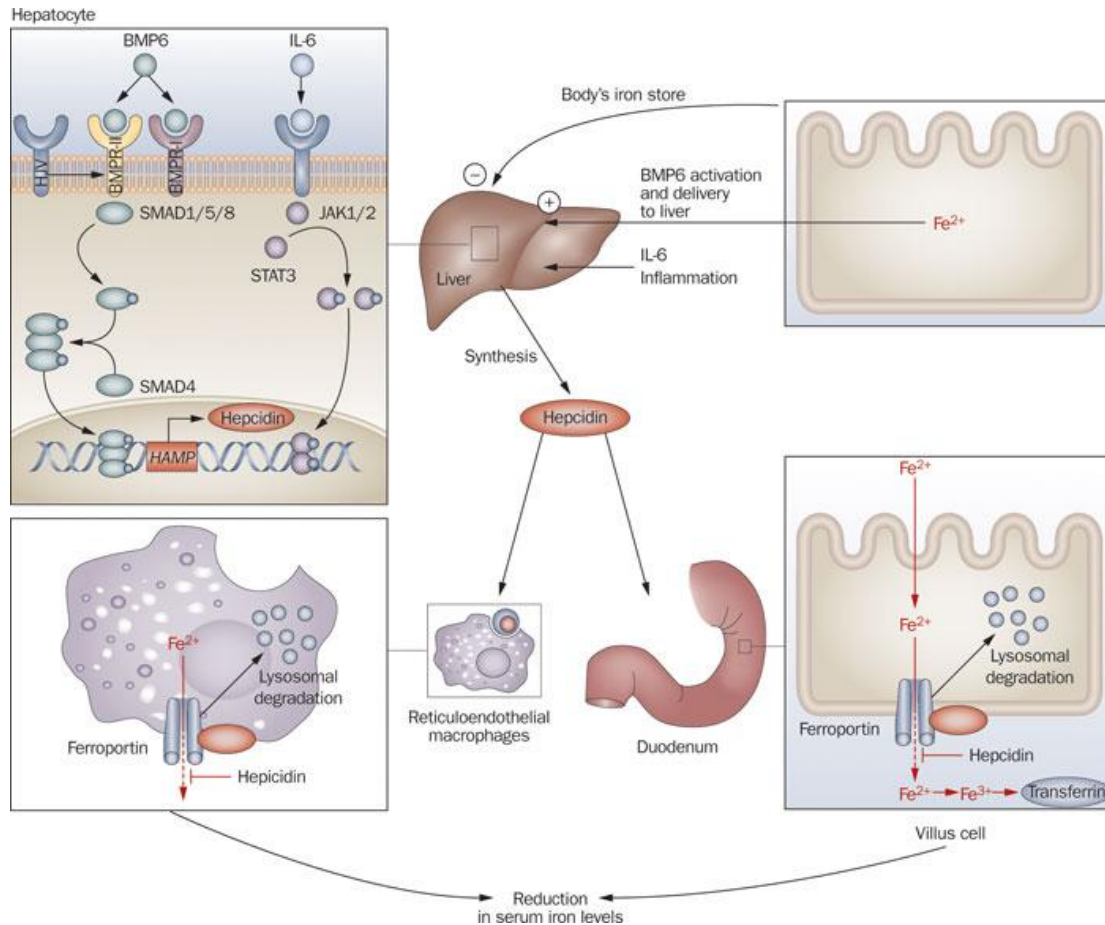


Figure 8: Rôle de l'hépécidine dans la régulation de l'absorption intestinal du fer [84] : L'hépécidine se lie à la ferroportine et déclenche sa dégradation lysosomale, conduisant à une réduction de la libération de fer de entérocytes (et macrophages).

Un niveau élevé d'hépécidine, comme observé dans l'inflammation [44], va donc diminuer la concentration de fer sérique et la saturation de la transferrine. À long terme

une anémie microcytaire apparaît du fait d'une baisse secondaire de la captation du fer par les érythroblastes [45].

À l'inverse, un bas niveau d'hepcidine facilite la sortie du fer des cellules et augmente donc fer sérique et saturation de la transferrine [46]. Du fer non lié à la transferrine peut apparaître [47]. Cette situation favorise l'apparition de surcharges en fer, en particulier lors des hémochromatoses génétiques au cours desquelles la mutation du gène en cause entraîne l'apparition d'un niveau anormalement bas d'hepcidine [48, 49].

La régulation de l'expression de l'hepcidine joue donc un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme du fer.

#### c) Régulation de l'expression de l'Hepcidine :

Le niveau d'expression de l'hepcidine, et donc son niveau plasmatique, sont régulés par des facteurs multiples [50] (figure 9). Une grande partie de cette régulation s'effectue au niveau de la transcription du gène.

La surcharge en fer [51] et l'inflammation [65] stimulent la transcription du gène, alors que la carence en fer, l'hypoxie, les saignements, l'hémolyse et les dysérythropoïèses répriment son expression [52].

#### ✓ Réserve en fer et hepcidine :

Une surcharge en fer induit une élévation de la production d'hepcidine en augmentant la transcription du gène. Ce phénomène fait intervenir la voie des bone morphogenetic proteins (BMPs) comprenant en particulier leurs récepteurs et l'hémojuvéline comme co-récepteur et des protéines SMADs [53-58]. BMP6 produite par les hépatocytes agirait de façon autocrine.

Il fait aussi intervenir la voie dépendante des protéines HFE (Human hemochromatosis protein) et du récepteur de la transferrine 2, mal caractérisée [59]. Ces

deux voies sont complémentaires, mais aujourd'hui les interactions qui les lient restent à préciser et font l'objet de recherches actives.

Ce rôle inducteur du fer sur ces voies explique pourquoi les niveaux d'hepcidine sont anormalement bas au regard du stock en fer, lorsque la protéine HFE [60], l'hémojuvéline [60] ou le récepteur 2 de la transferrine [61, 62] sont mutés.

▼ Hepsidine et inflammation :

Un autre régulateur majeur de la régulation de l'hepcidine est l'IL6[63]. Son interaction avec son récepteur à la membrane des hépatocytes provoque l'activation de la voie STAT3 qui stimule la transcription du gène codant l'hepcidine [57, 64-66]. C'est la raison de l'hyper-hepcidinémie observée lors des états inflammatoires, de la déficience en fer relative qui lui est associée et de l'anémie qui peut alors survenir [67].

▼ Hepsidine et TMPRSS6 :

TMPRSS6, aussi appelée Matriptase-2 [71], appartient à une famille de sérine protéase transmembranaire de type II.

La découverte du défaut moléculaire de la souris Mask, qui présente une anémie microcytaire, une carence en fer et un déficit de pousse des poils sur le tronc, a permis d'identifier TMPRSS6 comme une nouvelle protéine impliquée dans la régulation de l'hepcidine [72]. Cette souris mutante présente un déficit d'absorption intestinale et un taux anormalement élevé de l'expression de l'hepcidine, qui devrait normalement être totalement réprimée du fait de la carence en fer.

Des travaux récents suggèrent que TMPRSS6 clive la forme membranaire de l'hémojuvéline, entraînant de ce fait une répression de l'expression de l'hepcidine. Il est possible que l'activité sérine protéase contribue à l'activation de la molécule par un mécanisme autoprotéolytique, mais elle pourrait également cliver d'autres protéines impliquées dans la régulation de l'hepcidine.

### ▼ Activité érythropoïèse et hepcidine :

L'apparition d'une hypoxie [68], d'une anémie et d'une augmentation de l'activité érythropoïétique diminuent la transcription du gène hepcidine [63]. Le rôle du facteur transcriptionnel « hypoxia inducible factor » (HIF) est évoqué [69], de même que celui de facteurs solubles comme le « growth differential factor 15 » [70]. Cette diminution du niveau d'hepcidine favorise l'érythropoïèse en augmentant la quantité de fer bio-disponible dans le plasma.

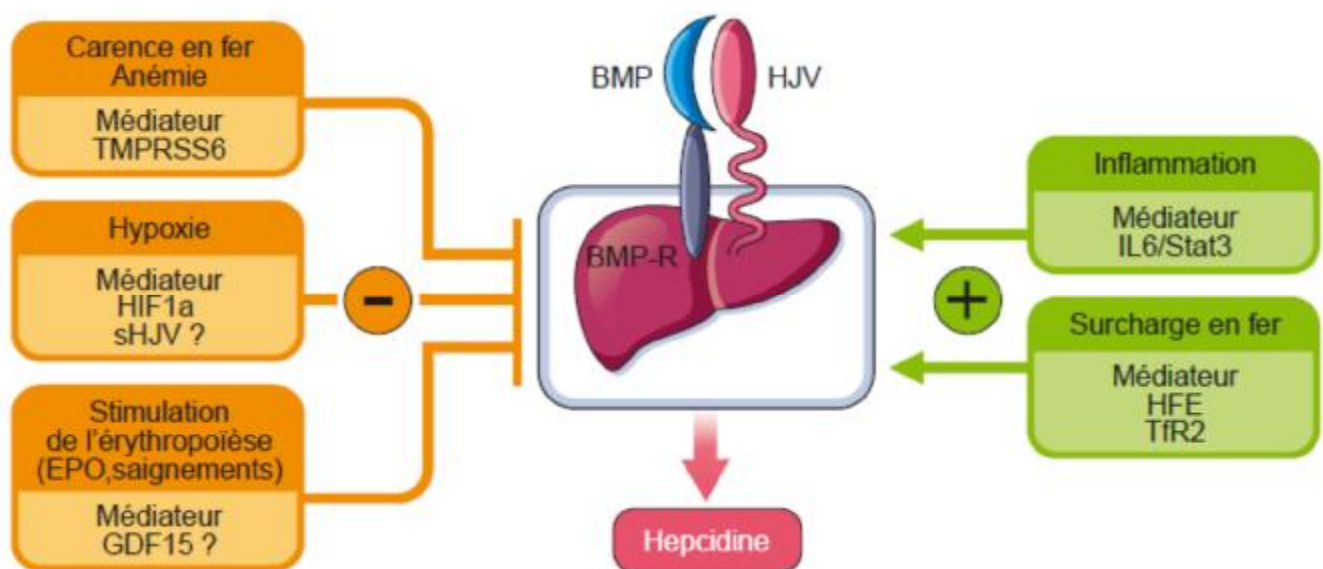


Figure 9: Représentation schématique des voies de régulation de l'expression de l'hepcidine [84].

## V. FER ET ÉRYTHROPOÏÈSE :

L'activité érythropoïétique de la moelle osseuse joue un rôle important dans le contrôle de l'homéostasie du fer. En effet une grande quantité de fer (20–30 mg) est nécessaire à la production journalière de 200 milliards de nouveaux globules rouges.

### 1 - Acquisition du fer :

Les cellules érythroïdes ne peuvent acquérir leur fer qu'à partir de la transferrine plasmatique et l'expression de TfR1 est particulièrement élevée dans les proérythroblastes et les érythroblastes immatures.

L'endocytose du complexe fer-transferrine et de son récepteur suit la voie décrite plus haut, avec cependant quelques points spécifiques des cellules érythroïdes. Ainsi, la ferriréductase endosomique active dans les érythrocytes est Steap3 (6-transmembrane epithelial antigen of the prostate 3). Un déficit de Steap3 chez la souris induit une anémie microcytaire hypochrome par suite d'un déficit d'acquisition du fer par la voie de la transferrine [73].

Le transporteur endosomique du Fe(II) Nramp2/DMT1 est particulièrement important pour l'érythropoïèse, puisqu'une mutation dans le quatrième domaine transmembranaire de Nramp2/DMT1, qui affecte les deux isoformes, est responsable chez la souris mk/mk d'une anémie microcytaire hypochrome par suite d'un défaut d'absorption intestinale du fer et d'un défaut d'utilisation du fer lié à la transferrine par les précurseurs érythropoïétiques [74].

Enfin, des molécules de l'exocyste sont aussi nécessaires à l'endocytose et la libération du fer. En effet, les souris hbd, qui présentent une anémie microcytaire hypochrome, ont une délétion d'un exon du gène Sec15L1 [75]. L'homologue de levure de la protéine Sec15L1 appartient à l'exocyste, groupe de ; protéines qui participent au trafic vésiculaire dans le cytosol.

## 2- Synthèse de l'Hème et formation d'hémoglobine :

La chaîne de biosynthèse de l'hème comporte huit étapes enzymatiques, qui sont successivement mitochondriale, cytosolique puis de nouveau mitochondriale (figure 10).

La première enzyme de la synthèse d'hème est l'acide delta aminolévulinique synthétase qui catalyse la condensation d'une glycine et du succinyl-CoA pour former l'acide delta aminolévulinique (ALA). Cette enzyme est codée par deux gènes différents, ALAS1, d'expression ubiquitaire, et ALAS2, présent sur le chromosome X, exprimé uniquement dans les cellules érythrocytaires. La régulation de ces deux enzymes est très différente. Dans le foie en particulier, ALAS1 est sous contrôle négatif de l'hème qui s'exerce au niveau transcriptionnel, post-transcriptionnel et au niveau de l'adressage mitochondrial [76].

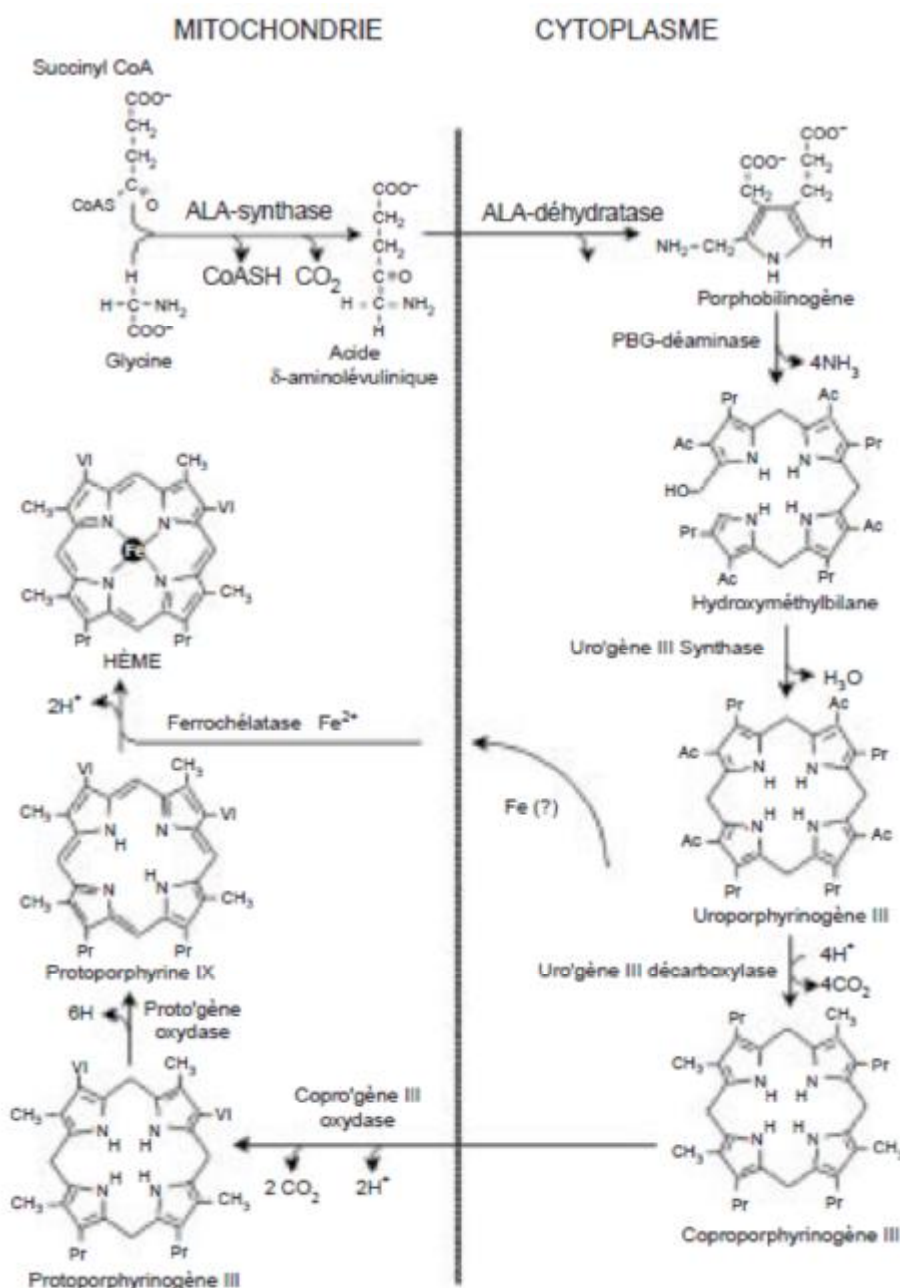


Figure 10: Schéma de la voie de biosynthèse de l'hème. Les différentes étapes de la voie [9]

La synthèse d'ALAS2 est étroitement couplée à la disponibilité du fer dans les précurseurs érythroïétiques de la moelle osseuse par une régulation de la traduction de l'ARNm médiée par le système IRE/IRP [77].

La dernière étape de la chaîne de biosynthèse de l'hème est catalysée par la ferrochélatase mitochondriale qui insère l'ion ferreux dans la molécule de protoporphyrine IX (PPIX) pour former l'hème. Dans les conditions de carence en fer, il y

a accumulation de Zn-PPIX dans les érythrocytes. Alors que le déficit en ferrochélatase induit une accumulation de PPIX libre.

Après sa synthèse, l'hème est exporté vers le cytosol pour être associée aux chaînes de globine ou aux apocytochromes. L'export de l'hème de la mitochondrie pourrait être assuré par des protéines de type transporteur ABC (ATP-binding cassette).

### 3- Fer et sa fonction de ligand dans le transport gazeux par l'hémoglobine :

Par la nature et la disposition de ses groupements latéraux, la molécule d'hème est définie comme une ferro-protoporphyrine de type IX. L'atome de fer situé en son centre est sous forme réduite ( $Fe^{2+}$ ) aussi bien dans l'hémoglobine oxygénée (HbO<sub>2</sub>) et la carboxyhémoglobine (HbCO) que dans l'hémoglobine désoxygénée (désoxyHb). La forme oxydée ( $Fe^{3+}$ ) est impropre au transport de l'oxygène ; elle est caractéristique de la méthémoglobine (metHb) [78]. Dans cette forme, l'atome de fer est lié sur sa face distale à un groupe hydroxyl. Les hémichromes sont une autre forme d'oxydation où le fer ferrique est directement lié à un résidu de la face distale : cette structure est génératrice de radicaux libres dangereux pour la membrane érythrocytaire, partiellement responsables des complications hémolytiques observées chez les patients porteurs d'hémoglobines instables ou thalassémiques.

Dans l'HbO<sub>2</sub>, l'atome de fer présente six liaisons de coordinence : quatre interviennent dans la structure de l'hème, la cinquième amarre l'hème à la globine au niveau de l'His F8 (dite « histidine proximale ») et la sixième fixe la molécule d'oxygène entre l'His E7 (dite « histidine distale ») et la Val E11 (figure 10).

Dans la désoxyHb, l'atome de fer, plus volumineux que dans l'HbO<sub>2</sub>, est pentacoordonné. Ces différentes formes de ligation sont représentées dans la (Figure 11). Le modèle stéréochimique de Perutz [79-81] place ces modifications de taille de

l'atome de fer à l'origine des différences de la structure protéique qui accompagnent la fixation d'oxygène sur la molécule d'hémoglobine.

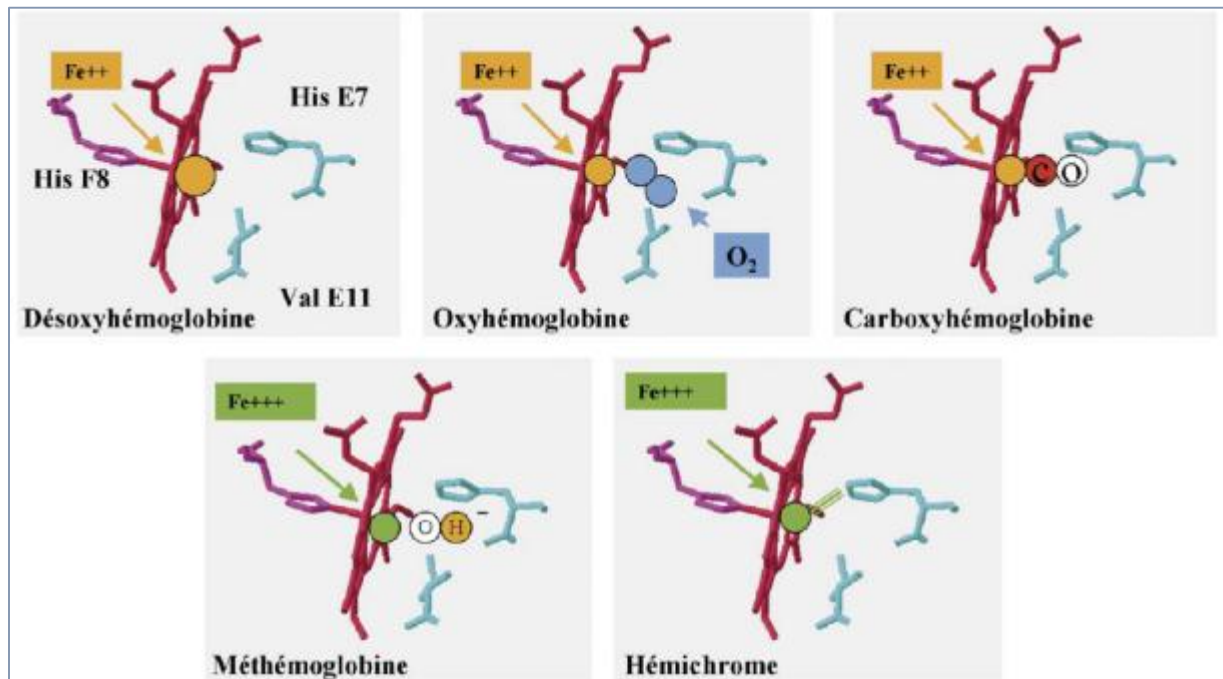


Figure 11: Structure de l'hème. L'atome de fer est sous forme ( $Fe^{2+}$ ) dans la désoxyHb, l'HbO<sub>2</sub> et l'HbCO. En revanche il est sous forme ( $Fe^{3+}$ ) dans la metHb et les hémichromes. Des ligands différents sont complexés au fer dans les quelques structures représentées <sup>[85]</sup>

# MATERIEL ET METHODES

## I. CADRE DE L'ETUDE :

Les observations analysées sont colligées au niveau service de médecine interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

## II. PERIODE D'ETUDE :

La durée d'étude s'étale sur une période de six ans (de janvier 2010 à décembre 2015).

## III. TYPE D'ETUDE :

Il s'agit d'une étude rétrospective sur dossier médical.

## IV. CRITERE D'INCLUSION :

### 1- L'hémogramme:

L'anémie est définie par une diminution de l'hémoglobine inférieure à un seuil limite qui varie en fonction de l'âge et du sexe. Selon l'OMS [86-89] :

Tableau 2: Taux d'hémoglobine pour diagnostiquer l'anémie au niveau de la mer (g/l) [86-88]

| Population  | Pas d'anémie | Anémie  |         |       |
|---|--------------|---------|---------|-------|
|   |              | Légère  | modérée | grave |
| Enfants de 6 à 59 mois                            | 110 ou plus  | 100-109 | 70-99   | < 70  |
| Enfants de 5 à 11 ans                             | 115 ou plus  | 110-114 | 80-109  | < 80  |
| Enfants de 12 à 14 ans                            | 120 ou plus  | 110-119 | 80-09   | < 80  |
| Femmes qui ne sont pas enceintes (15 ans et plus) | 120 ou plus  | 110-119 | 80-109  | < 80  |
| Femmes enceintes                                  | 110 ou plus  | 100-109 | 70-99   | < 70  |
| Hommes (à partir de 15 ans)                       | 130 ou plus  | 100-129 | 80-109  | < 80  |

La microcytose est définie par un volume globulaire moyen (VGM) < 80 fl, la normale étant de 80-95fl. L'hypochromie est définie par une concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) < 32g/100ml (La valeur normale est de 32 à 36 g/100ml).

## 2- Bilan martial :

### a) La Ferritinémie :

- ✓ Le diagnostic de la carence martiale est basé sur le dosage de la ferritine, qui a une Corrélation excellente à l'état de réserve.
- ✓ Les seuils de la ferritinémie qui définissent la carence martiale sont :
  - <15 µg/l chez la femme (normale 15 - 200 µg/l).
  - <30 µg/l chez l'homme (normale 30 - 300µg/l).
  - <15 µg/l chez l'enfant (normale 15 - 80 µg/l),

### b) Fer sérique :

- ✓ Il n'a pas été demandé chez nos patients car il constitue à lui seul un mauvais reflet de la carence en fer.
- ✓ Les valeurs normales :
  - 0,6 mg/l - 1,9 mg/l.
  - 11 - 34 µmol/l.

### c) Récepteurs solubles de la transferrine (RsTrf) :

- ✓ On recourt au dosage des récepteurs solubles de la transferrine chez les patients qui ont une anémie hypochrome microcytaire avec un taux de la ferritine normal.
- ✓ Valeur normale: 0.76 - 1.76 mg/l.
- ✓ On retient la carence martiale si le taux >1.76 mg/l.

**V. CRITERE D'EXCLUSION :**

Les patients non suivis à long terme ou perdus de vue sont exclus.

**VI. RECUEIL DES DONNEES :**

L'étude de ces dossiers s'est basée sur une fiche d'exploitation comportant les données suivantes pour chaque malade :

## FICHE D'EXPLOITATION

### I. IDENTITE :

|                           |                    |
|---------------------------|--------------------|
| N° de Dossier :           |                    |
| Sexe :                    | Féminin / masculin |
| Age :                     |                    |
| Profession :              |                    |
| Niveau socio-économique : | Bas / moyen        |
| Couverture médicale       | OUI / NON          |
| Origine géographique :    | Rural / Urbain     |

### II. CLINIQUE :

#### A. Motif de consultation :

- Asthénie: OUI NON
- Pâleur: OUI NON
- Signes cardiovasculaires :
  - palpitation : OUI NON
  - Dyspnée d'effort: OUI NON
  - Angor d'effort ou de repos: OUI NON
- Signes neurologiques :
  - Céphalées: OUI NON
  - Bourdonnement d'oreilles: OUI NON
  - Scotome: OUI NON
  - Vertiges : OUI NON
- Troubles phanériens :
  - Angles striés, cassants : OUI NON
  - Sécheresse : OUI NON

- Perlèches : OUI NON
- Chute des cheveux : OUI NON

Fortuite :

## B. Antécédents :

### 1. Médicaux :

Enquête diététique :

- Régime alimentaire :

Equilibré - Moyen - Pauvre

- Consommation du thé :

Un repas - deux repas - trois repas ou plus.

- Géophagie : OUI NON

ATCD digestif:

- Gastropathies :

Ulcère gastro duodéal : OUI NON

Gastrite atrophique. : OUI NON

- Diarrhée chronique , maladie cœliaque.

- RGO : OUI NON

- Hépatopathie : cirrhose - CHC

- MICI : Crohn - RCH.

- Cancer digestif. Préciser:

- Hémorroïdes : OUI NON

- Hémorragie digestif : hématomèse , Mélina , rectorragie

Pathologies génitales.

- Parité/Gestité :

- Grossesses rapprochés (>6mois risque d'anémie) : OUI NON

- Allaitement : OUI NON

- Cycle menstruel : REGLE NON REGLE, durée :

- Métrorragie: OUI NON
  - Ménorragie: OUI NON
  - DIU : OUI NON
  - ATCD cardiaques : OUI NON
    - Préciser :
  - Prise médicamenteuse:
    - AINS, aspirine. : OUI NON
    - Anticoagulants. Préciser: Sintrom® : OUI NON
    - Prise de fer : OUI NON
  - Endocrinopathie :
    - DT1 : OUI NON
    - DT2 : OUI NON
  - ATCD Rhumatologique : OUI NON
    - Si oui Préciser :
  - Insuffisance rénal: OUI NON . Si oui préciser :
  - Hémopathie : OUI NON, si oui préciser :
  - Néoplasie: OUI NON, si oui préciser :
  - Epistaxis à répétition: OUI NON
  - Don de sang : OUI NON
    - Intervalle entre 2 don: >8 semaines , <8 semaines
2. Chirurgicaux :
- Résection digestive : OUI NON , si oui préciser :
  - Autres :

C. délai de consultation:D. signes fonctionnels:

- Asthénie : OUI NON
- Vertige : OUI NON
- Palpation: OUI NON
- Dyspnée d'effort: OUI NON
- Signes neurosensorielle : vertiges céphalées bourdonnement d'oreilles.
- Sd hémorragique: OUI NON. Si oui préciser :
- Dlr abdominale, douleur épigastrique
- Paresthésie des MI : OUI NON

E. Examen clinique :

- Pâleur cutanéomuqueuse: OUI NON
- Tachycardie : OUI NON
- Troubles phanériens :
  - Angles striés, cassants : OUI NON
  - Sécheresse : OUI NON
  - Perlèches: OUI NON
  - Chute des cheveux: OUI NON
  - Perlèche commissural: OUI NON
  - Peau sèche: OUI NON
  - Glossite : OUI NON
- Souffle systolique: OUI NON
- Splénomégalie: OUI NON
- Hépatomégalie: OUI NON
- Glossite: OUI NON
- Syndrome hémorragique: OUI NON
- Sub-ictère: OUI NON
- Ictère: OUI NON

**III. DIAGNOSTIC POSITIF :**

- Hémogramme :  
HB :  
Réticulocytes :  
VGM :  
TCMH :  
PLQ :  
GB :  
PNN :
- Fer sérique :
- Ferritinémie :
- Récepteur de la transferrine.
- Bilan inflammatoire : CRP : VS :
- Vitamine B12 :
- Folate :

**IV. ENQUETE ETIOLOGIQUE :**

A. L'enquête étiologique a-t-elle été menée ? OUI NON

B. Si oui, les éléments retrouvés :

1. l'anamnèse :

- Ménorragies: OUI NON
- Métorragies: OUI NON
- Hématémèse : OUI NON
- Meléna: OUI NON
- Epistaxis: OUI NON
- Prise d'AINS: OUI NON
- Diarrhée : OUI NON

**2. Investigations paracliniques :**

- 
- Fibroscopie digestive. OUI NON

Résultats :

- 
- Echographie abdominale ou pelvienne : OUI NON

Résultats :

- 
- Bilan biologique :

Préciser:

Résultats :

- 
- Une étiologie a-t-elle été retrouvée ?

NON OUI. Laquelle :

**V. PRISE EN CHARGE :**

Quel traitement a été proposé ?

- 
- Fer par voie orale.
- 
- 
- Fer par voie veineuse.

Quel était la dose ?

- Adulte :

&lt;200mg/jr      200 à 205mg/jr      &gt; 250mg/jr

- Enfant :

&lt;6mg/kg/jr      6-8mg/kg/jr      &gt;8mg/kg/jr

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

NON OUI. Combien de culots globulaires ? :

- 
- Le traitement a été prescrit pendant combien de temps ?

2-3 mois      &gt; 3 mois

- 
- Y a-t-il eu des effets secondaires ?

NON.

OUI. Lesquels ? :

Douleurs abdominales

Epigastralgie

Constipation

Diarrhées

Nausées

Selles noires

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

OUI NON

- Un traitement étiologique a-t-il été proposé

NON OUI. Lequel ? .....

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

NON. OUI, à quel moment ?

Résultats:

HG : VGM : TCMH:

Ferritine:

- Le traitement a-t-il été efficace?

OUI NON. Préciser pourquoi (erreur diagnostique, étiologie non traitée, traitement mal suivi...):

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

NON OUI. La cause ?

# RESULTATS

## I. NOMBRE DE PATIENTS COLLIGES :

120 cas d'anémies ferriprives ont été recensés, entre 1<sup>e</sup> janvier 2010 et décembre 2015 (période de 6ans),

## II. REPARTITION SELON LES CATEGORIES DE LA POPULATION :

- ▼ L'âge moyen est de 43,61 ans avec des extrêmes allant de 13 ans à 80 ans. (Figure 12)

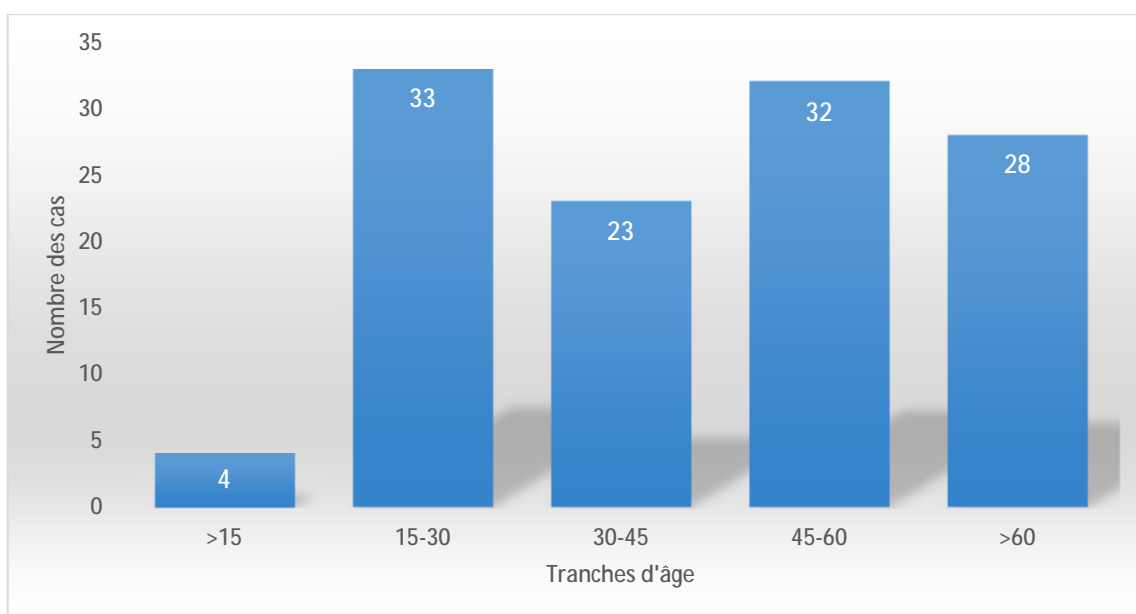


Figure 12: répartition des patients selon la tranche d'âge.

- ▼ Les femmes sont les plus touchés avec un Sexe ratio H/F de 0,54 :

Les femmes en période d'activité génitale (15-50) représentent la catégorie de la population la plus touchée par l'anémie ferriprive avec 52 cas (43,3%), suivie par les hommes dans 42 des cas (35%), les femmes ménopausées dans 22 des cas (18%). (Figure 13)

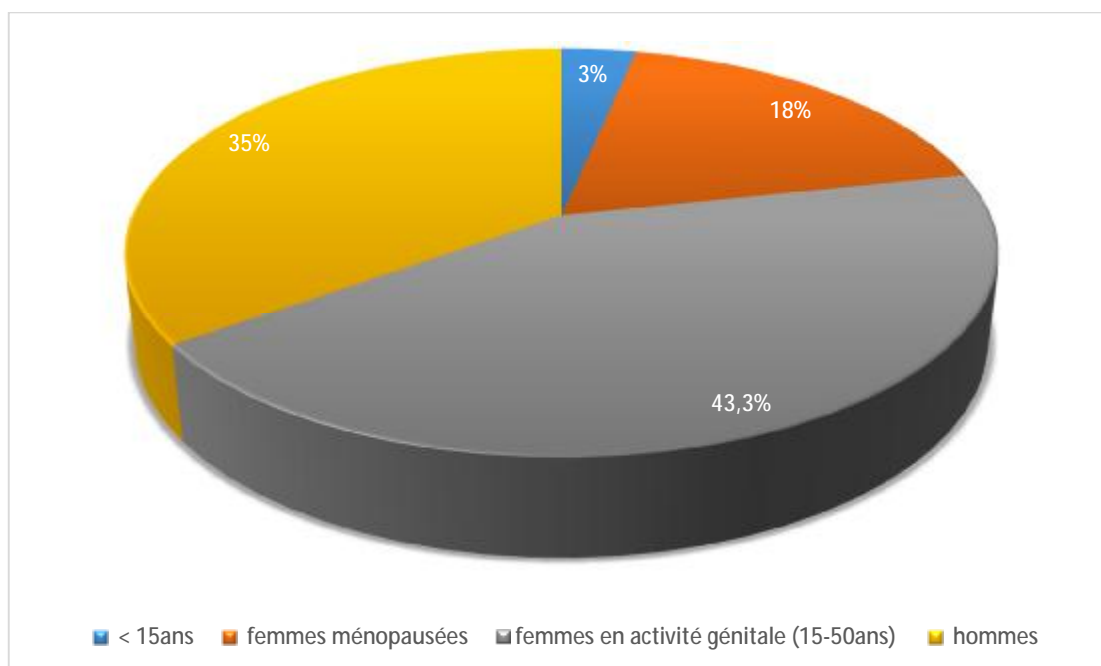


Figure 13: Répartition des cas d'anémie ferriprive selon la catégorie de la population

### III. ETUDE CLINIQUE :

#### 1- ATCD :

Les antécédents, dans notre série, sont dominés par :

- ▼ les ATCD gynécologiques dans 36,6% (44 cas), notamment : les ménorragies chez 24 cas, (soit 20 %), et les grossesses répétées, multiples et rapprochées chez 14 cas (soit 11,7 %),
- ▼ Suivis par les hémorragies digestives chez 16 cas soit 13%.

Le tableau 3 résume les ATCD chez les patients de série :

Tableau 3: Les antécédents pathologiques chez les patients de notre série

| ATCD   | Nombre de cas | Pourcentage |
|--|---------------|-------------|
| Règles abondants                                     | 24            | 20%         |
| Grossesses (répétées, multiples, rapprochées)        | 14            | 11,7%       |
| Métrorragie  | 3             | 2,5%        |
| DIU  | 2             | 1,6%        |
| Gastropathies : Ulcères et gastrite                  | 7             | 5,8%        |
| Diarrhée chronique                                   | 8             | 6,6%        |
| Hémorragies digestives (hématémèse, rectorragies)    | 16            | 13,3        |
| Géophagie  | 1             | 0,8%        |
| Prise d'AINS, aspirine, anticoagulants               | 4             | 3,3%        |
| Traitement par le fer                                | 12            | 10%         |
| Régime alimentaire déséquilibré, pauvre en fer       | 4             | 3,3%        |
| consommation excessive du thé                        | 13            | 10,8%       |
| Épistaxis à répétition                               | 2             | 1,6%        |
| ATCD de chirurgie digestif                           | 3             | 2,5%        |
| ATCD familiaux de cancers digestifs ou gynécologique | 3             | 2,5%        |

## 2- Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 4 mois avec des extrêmes allant de 2 semaines à 3ans.

## 3- Motifs de consultation :

L'asthénie est le premier motif de consultation, présent chez 51 cas soit 42,5%. Elle est associée à une dyspnée d'effort chez 18 cas soit 15% des cas. Une dyspnée isolée révèle la carence martiale chez 15 cas soit 12,5%, suivie par la pâleur chez 12 cas soit 10%. (Tableau 4) (Figure 14).

A noter que 20% des anémies ferriprive sont découvertes fortuitement.

Tableau 4: Motif de consultation chez les patients de notre série.

| Motif de consultation   | nombre | pourcentage |
|-------------------------|--------|-------------|
| Asthénie                | 51     | 42,5%       |
| Asthénie + dyspnée      | 18     | 15%         |
| Dyspnée d'effort isolée | 15     | 12,5%       |
| Pâleur                  | 12     | 10%         |
| fortuite                | 24     | 20%         |

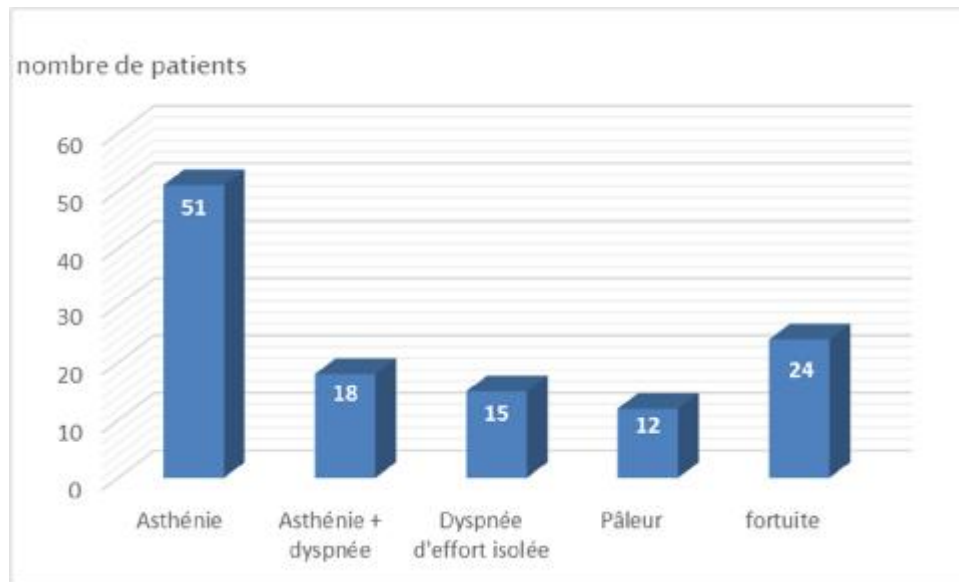


Figure 14: Graphique résumant le motif de consultation chez les patients de notre série.

#### 4- Signes fonctionnels :

Les signes fonctionnels de l'anémie ferriprive sont dominés par l'asthénie chez 101 patients (84 % des cas). suivie par dyspnée d'effort chez 44 patients (36,6%), vertige chez 34 patients (28,3%), la palpitation chez 27 patients (22,5%), céphalée chez 16 patients (13%), et bourdonnement d'oreille chez 10 cas (8%). (Tableau 5) (Figure 15).

Tableau 5: Les signes fonctionnels chez les patients de notre série

| Signes fonctionnels     | Nombre de cas | pourcentage |
|-------------------------|---------------|-------------|
| Asthénie                | 101           | 84%         |
| Dyspnée d'effort        | 44            | 36,6%       |
| Vertige                 | 34            | 28,3%       |
| Palpitation             | 27            | 22,5%       |
| Céphalée                | 16            | 13%         |
| Bourdonnement d'oreille | 10            | 8%          |

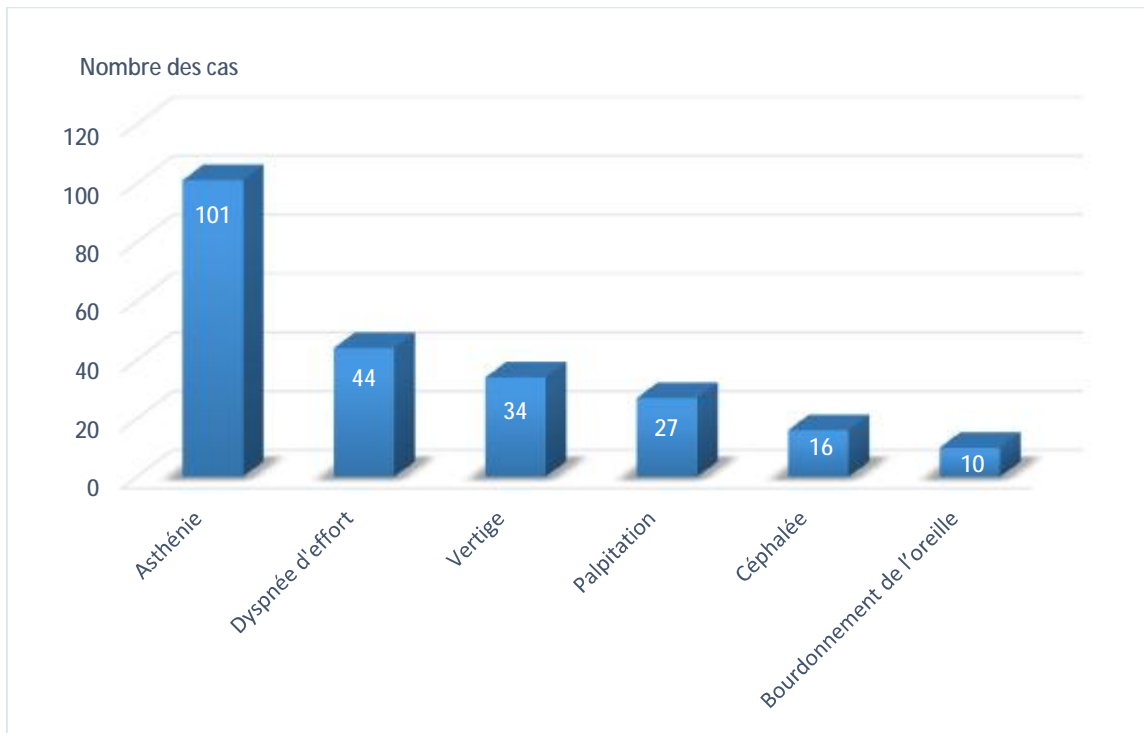


Figure 15: Graphique résumant les signes fonctionnels chez les patients de notre série

## 5- Examen physique :

### a) Signes physiques en rapport avec l'anémie :

La pâleur est le signe physique le plus fréquent, présente chez 89 cas soit 74,1%, suivie par la tachycardie, chez 52 cas (soit 43,3%).

### b) Les signes de la carence martiale :

Ils sont dominés par des cheveux secs et cassants (21% des cas), suivie par une sécheresse cutanée (15 % des cas), angles striés (10%), perlèche péri-buccale et glossite (6%).

c) D'autres signes :

Un sub-ictère a été noté chez 10 cas, suivi par une hépatomégalie chez 7cas, un ictère chez 4 cas, et une splénomégalie chez deux cas.

Le tableau 6 résume les signes physiques dans notre série :

Tableau 6: les signes physiques chez les patients de notre série.

| Examens physiques                   | nombre | pourcentage |
|-------------------------------------|--------|-------------|
| pâleur                              | 89     | 74,1%       |
| tachycardie                         | 52     | 43,3%       |
| Signes de la carence en fer :       |        |             |
| • Cheveux secs                      | 25     | 21%         |
| • Peau sèche                        | 18     | 15%         |
| • Angles striés.                    | 12     | 10%         |
| • Perlèche péri-buccal,<br>Glossite | 7      | 6%          |
| Sub-ictère                          | 10     | 9%          |
| Ictère                              | 4      | 4%          |
| Hépatomégalie                       | 7      | 6%          |
| Splénomégalie                       | 2      | 2%          |

## IV. DONNEES BIOLOGIQUES :

### 1- Données de l'hémogramme :

#### a) Hémoglobine :

Le taux moyen de l'Hb est de 8,04 g/dl, avec des extrêmes allant de 3.4g/dl à 11,7 g/dl. Une anémie sévère avec un taux d'Hb de moins de 6g/dl a été trouvée chez 13,3% des cas (16 cas) (tableau 7, Figure 16).

Tableau 7: Distribution des cas selon le taux d'hémoglobine

| Hb               | Nombre des cas | Pourcentage |
|------------------|----------------|-------------|
| Hb <6            | 16             | 13,30%      |
| Hb entre 6 et 8  | 27             | 22,5%       |
| Hb entre 8 et 10 | 45             | 37,5%       |
| Hb > 10          | 32             | 26,6%       |

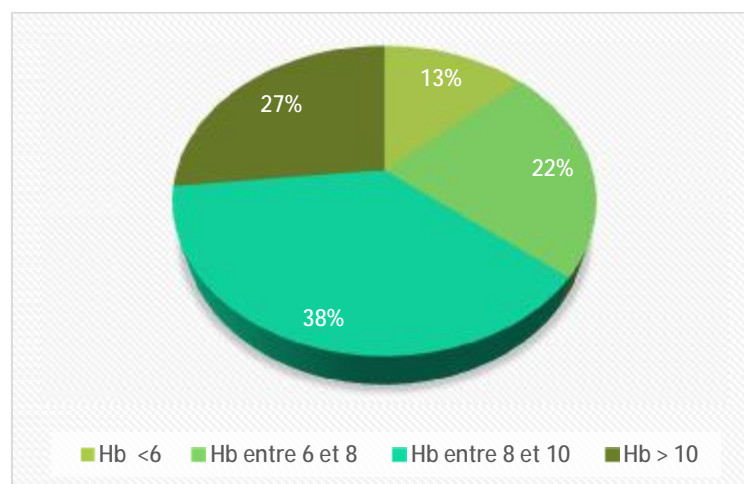


Figure 16: Graphique résumant la distribution des cas selon le taux d'Hb

b) L'analyse du VGM, CCMH :

L'analyse de l'hémogramme objective :

- ✓ Une microcytose (VGM moyen de 67,6 fl) et une hypochromie (le taux moyen CCMH est de 27,4 g/dl) chez 95% des cas.
- ✓ Un VGM normal ou légèrement augmenté chez 5% des cas.

## 2- Bilan martial :

Le dosage de la ferritinémie a été demandé chez tous les patients de notre série.

Les résultats étaient comme suivants :

- ✓ 108 cas (soit 90% des cas) avaient une ferritinémie basse (<16 ng/ml).
- ✓ 12 cas (soit 10% des cas) avaient une ferritinémie normale.
- ✓ La ferritine moyenne est de 6,7ng/ml.

Chez 5 patients on a eu recours au dosage du récepteur soluble de la transferrine, qui était augmenté (>1.76 mg/l) chez tous ces cas.

## 3- Bilan inflammatoire :

Un bilan inflammatoire (CRP, VS, EPP) a été réalisé chez 12 cas avec une anémie hypochrome et microcytaire et un taux de ferritine normal, et dans 8 cas il trouve un syndrome inflammatoire.

## 4- Bilan vitaminique :

Un dosage vitaminique (vitamine B12 et B9) a été effectué chez tous les patients présentant un VGM normal ou élevé. Une carence en vitamine B12 (<200 ug/L) associée a été notée chez 7 de nos patients.

## V. ENQUETE ETIOLOGIQUE :

### 1- Interrogatoire :

L'interrogatoire de nos patients a retrouvé :

- ✓ Une diarrhée chronique chez 8 patients.
- ✓ Des ménorragie et/ou métrorragies chez 27 femmes.
- ✓ Une notion d'hématémèse chez 14 cas.
- ✓ Des rectorragies chez 13 cas.
- ✓ Des douleurs épigastriques chez 10 cas.

### 2- Exploration gynécologique :

Toutes les patientes en période d'activité génitale ou les femmes ménopausées avec un saignement génital anormal ont été adressées vers une consultation gynécologique. Le bilan étiologique était positif chez 34 cas parmi les 60 femmes adressées chez le gynécologue. Les résultats de cette enquête sont rapportés dans le tableau 8 :

Tableau 8: Résultat de l'enquête gynécologique chez les femmes de notre série.

| Etiologies                         | Femmes en âge de procréer | Femmes ménopausées | Total          |
|------------------------------------|---------------------------|--------------------|----------------|
| Ménorragies fonctionnelles         | 20 cas (16,6%)            | -                  | 20 cas (16,6%) |
| Grossesses répétées et rapprochées | 6 cas (5%)                | -                  | 6 cas (5%)     |
| DIU                                | 3 cas (2,6%)              | -                  | 3 cas (2,6%)   |
| Utérus myomateux                   | 2 cas (1,6%)              | 1 (0,8%)           | 3 cas (2,4%)   |
| Néo du col                         | 1 cas (0,8%)              | -                  | 1 cas (0,8%)   |
| Cancer de l'endomètre              | -                         | 1 (0,8%)           | 1 cas (0,8%)   |
| Examen gynécologique normal        | 24 cas (20%)              | 2 cas (1,6%)       | 26 cas (21,6%) |

### 3- Les explorations endoscopiques digestives :

La suite de notre exploration était de demander une exploration digestive chez tous les hommes et les femmes ayant un examen gynécologique normal. □

- ✓ La recto-sigmoïdoscopie a été réalisée chez les 7 patients qui se plaignaient d'une rectorragie à l'interrogatoire. □
- ✓ Une Fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été pratiquée chez les 82 patients soit 68% des cas.
- ✓ Une coloscopie a été réalisée en deuxième intention chez les patients ayant une FOGD normal et surtout après échec du traitement martial. Seulement 13 patients en ont bénéficié.
- ✓ Enfin chez 2 patients on a eu recours à un entéro-scanner.

Les résultats des explorations endoscopiques sont résumés dans le tableau 9 :

Tableau 9: résultat de l'exploration digestive chez les patients de notre série.

|                   | Etiologie                         | Hommes       | Femmes<br>ménopausée | Femme en<br>activité<br>génitale | Total          |
|-------------------|-----------------------------------|--------------|----------------------|----------------------------------|----------------|
| Les causes hautes | saignement de varice œsophagienne | 7 cas (6%)   | 4 cas (3,3%)         | 1 cas (0,8%)                     | 12 cas (10%)   |
|                   | Ulcère gastrique HP               | 9 cas (7,5%) | 4 cas (3,3%)         | -                                | 13 cas (10,8%) |
|                   | gastrite HP                       | 4 cas (3,3%) | 1 cas (0,8%)         | 5 cas (4,1%)                     | 10 cas (8,3%)  |
|                   | gastrite chronique non atrophique | -            | 2 cas (1,7%)         | 1 cas (0,8%)                     | 3 cas (2,6%)   |
|                   | Œsophagite                        | -            | 2 cas (1,7%)         | -                                | 2 cas (1,7%)   |
|                   | Adénocarcinome gastrique          | 1 cas (0,8%) | -                    | -                                | 1 (0,8%)       |
|                   | Hernie hiatale                    | -            | 1 cas (0,8%)         | 1 cas (0,8%)                     | 2 cas (1,7%)   |
| Les causes        | Maladie cœliaque                  | 1 cas (0,8%) | -                    | 3 cas (1,7%)                     | 4 cas (3,3%)   |
|                   | hémorroïdes                       | 6 cas (5%)   | -                    | 3 cas (2,6%)                     | 9 cas (7,5%)   |
|                   | RCH                               | 2 cas (1,7%) | -                    | 1 cas (0,8%)                     | 3 cas (1,7%)   |
|                   | Cancer colorectal                 | 1 (0,8%)     | -                    | -                                | 1 (0,8%)       |
|                   | Normal                            | 11 (9,1%)    | 6 cas (5%)           | 9 (7,5%)                         | 26 cas (21,6%) |

A l'issue de cette exploration la cause reste indéterminée chez 26 cas (21,6%).

## X. ASPECTS THERAPEUTIQUES :

### 1- Traitement de l'anémie ferriprive :

#### a) Traitement martial :

- ✓ Pratiquement 118 patients de notre série ont reçus un traitement à base de fer par voie oral, à raison de 200 à 300 mg de fer élément / jour durant une durée minimal de 6 mois.
- ✓ Le traitement par voie parentérale a été réservé à 5 patients (4 %) présentant une intolérance digestive au traitement per os, en plus de 2 cas présentant un RCH.

#### b) Transfusion sanguine :

Une transfusion de culots globulaires a été réalisée chez 8 cas, présentant une anémie mal tolérée (6,6 % des cas) :

- ✓ 1 cas d'hémorragie digestive menaçante.
- ✓ 5 patients âgés avec des signes de mauvaise tolérance hémodynamique.
- ✓ 2 patients porteurs d'une cardiomyopathie.
- ✓

### 2- Traitement étiologique :

Une étiologie a été retrouvée chez 93 patients soit 77,5% des cas, et un traitement étiologique a été associé.

## XI. ASPECTS EVOLUTIFS :

Tous les cas de notre série ont été suivis régulièrement en consultation pour une durée minimale de 6 mois.

### 1- Evolution sous Traitement :

a) Réponse au 3eme mois du traitement :

- ✓ Une normalisation de l'hémogramme est obtenue chez 84 cas (70%).
- ✓ Un taux de ferritine > 20 a été notée chez 36 patients

b) Réponse au 6eme mois du traitement :

- ✓ La normalisation de l'hémogramme chez 106 cas.
- ✓ Un taux de ferritine > 20 a été notée chez 99 cas.

### 2- Tolérance du traitement :

17 patients ont présentés des effets secondaires d'ordre digestif, répartis comme suivant (Tableau 10):

Tableau 10 : Les effets secondaires du traitement martial par voie oral chez les patients de notre série.

| Les effets secondaires         | Nombre des cas | pourcentage |
|--------------------------------|----------------|-------------|
| Coloration noirâtre des selles | 12 cas         | 10%         |
| Constipation                   | 11 cas         | 9%          |
| Epigastralgie + nausée         | 10 cas         | 8.3%        |
| Vomissement                    | 5 cas          | 4.1%        |
| Diarrhée                       | 2 cas          | 1.6%        |

### 3- CAT en cas d'échec et/ou de rechute :

#### a) Echec du traitement :

L'absence d'amélioration sous traitement avec persistance de la carence et/ou anémie en fin du traitement est observée dans 14 cas (11,6 %). Une enquête étiologique a objectivée :

- ✓ Une mauvaise observance chez 6 cas.
- ✓ Persistance de l'étiologie chez 5 cas.
- ✓ Présence d'un trait thalassémique chez 2 cas.
- ✓ Le diagnostic d'un autre cas de maladie coéliquaue.

#### b) Rechute du traitement :

Une récurrence de la carence a été observée chez 13 cas (11 %) après un délai moyen de 10 mois (6 mois- 14 mois).

Une enquête étiologique refaite trouve chez 5 cas :

- ✓ Gastrite à HP (3 cas).
- ✓ Resaignement des VO œsophagiennes chez 2 cas.

Le traitement martial et étiologique, étaient de nouveaux repris avec une bonne évolution sur le plan clinique et biologique.

# DISCUSSION

## I. Données épidémiologiques :

### 1- prévalence :

Le déficit martial est le déficit nutritionnel le plus répandu au niveau mondial et atteindrait 1 milliard d'individus [90,91]. Il concerne à la fois les pays en voie de développement, et aussi les pays industrialisés, au point que certains d'entre eux ont mis en place des programmes de prévention (supplémentation des groupes à risque, enrichissement en fer de certains aliments).

#### a) La prévalence de la carence selon l'âge :

Le risque est plus élevé pour les enfants prématurés, en période de croissance (43 % jeunes enfants dans le monde sont touchés) [108] et chez les sujets âgés.

Une étude faite au Côte d'Ivoire a montré que la proportion de personnes anémiques avec carence en fer variait en fonction de l'âge et du sexe. Environ 80% des enfants anémiques, d'âge préscolaire, souffraient d'anémie ferriprive [100]. La forte prévalence dans cette tranche d'âge peut s'expliquer par la fréquence des carences nutritionnelles, des infections et des maladies diarrhéiques à cette période de la vie [103]

Dans notre série, l'âge moyen est de 43.61 ans, qui est relativement similaire à celui des études de T. Ben Salem et A. Laanani [93] qui rapporte un âge moyen de 45.6 ans. Le faible pourcentage des formes pédiatrique est lié au mode de recrutement du service de médecine interne qui ne traite que les adultes. Tableau 11.

Tableau 11 : Comparaison de la moyenne d'Age de notre série avec les données de la littérature

| Auteur                          | pays           | Période d'étude | L'âge moyen |
|---------------------------------|----------------|-----------------|-------------|
| E. Gharbi et S. Bellakhal [157] | Tunis, Tunisie | 2001-2015       | 48.8 ans    |
| T. Ben Salem et A. Laanani [93] | Tunis, Tunisie | 2000-2013       | 45.6 ans    |
| Notre série                     | Maroc, Meknès  | 2010-2015       | 43.61 ans   |

b) La prévalence selon le sexe :

Chez les enfants les deux sexes sont touchés de façon égale. A partir de la puberté, La carence martiale est plus fréquente chez les femmes liée à l'apparition de l'activité génitale.

Au Maroc, selon les résultats d'une enquête faite à l'échelle nationale par le Ministère de la santé publique, la carence en fer touche environ 45 % des femmes enceintes, 31% des femmes en âge de procréer et seulement 10% des hommes.

En Tunisie, selon une enquête typologique sur les anémies en Tunisie menée par l'Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire en 2002, Les prévalences observées chez les femmes sont de 17,4 % dans le Grand Tunis et 24 % dans le Sud-Ouest, soit respectivement 60 % et 78,3 % de la prévalence globale de l'anémie.

En Afrique subsaharienne la prévalence de l'AF est plus importante dans cette catégorie de patients. En Cameroun, et selon les résultats de l'EDS 2004 (Enquête Démographique et de Santé) la prévalence de l'AF était de 45% chez femmes âgées de 15 à 49 ans <sup>[98]</sup>. Dans le même registre, une enquête MICAH (Micronutrient and Health) réalisée en 1997 dans quatre districts a permis le dépistage d'une AF chez 48,63% des femmes enceintes <sup>[99]</sup>.

En Asie du sud -est, les chiffres sont tout aussi alarmants puisque plus de la moitié de cette population est touchée par la carence en fer. En Inde par exemple 51% des femmes en âge de procréer sont porteuses d'AF, et on estime même que 22.000 personnes meurent chaque année d'anémie sévère surtout les femmes enceintes <sup>[101]</sup>.

Dans les pays développés, la prévalence varie selon l'examen ou les examens de dépistage utilisés ; en effet étant donné que la ferritinémie varie avec certains paramètres (sexe, inflammation, âge) des critères plus stricts peuvent être ajoutés. Ainsi, en utilisant la ferritinémie comme marqueur de carence, la prévalence de la carence martiale serait 30% chez les femmes américaines et 33% chez les suédoises selon l'étude

NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey). En utilisant des critères plus stricts, l'incidence ne serait que de 10% chez les jeunes femmes suédoises, 4 à 8% chez les américaines en âge de procréer ; les chiffres sont difficiles à établir au sein de la population masculine car la carence est presque toujours révélatrice d'une pathologie sous-jacente [104].

Tableau 12: prévalence des anémies ferriprives dans différents pays

|                    | Femmes en activité génitale | Enfants |
|--------------------|-----------------------------|---------|
| Maroc [93]         | 31%                         | 35%     |
| Tunisie [94]       | 29,3%                       | 22%     |
| Cameroun [96]      | 45%                         | 68%     |
| Cote d'Ivoire [98] | 50%                         | 80%     |
| Etat Unis [100]    | 30% (8%)                    | (7,8%)  |
| Inde [99]          | 51%                         | 75%     |

Dans notre série, on note une prédominance féminine qui représentait les 2/3 des cas (surtout âgée de moins de 45 ans). Ces résultats concordent avec les données de la littérature tableau 13.

Tableau 13 : Comparaison de la fréquence de l'anémie ferriprive dans notre série avec les données de la littérature selon le sexe.

| Auteur                      | pays             | Période d'étude | femmes | hommes |
|-----------------------------|------------------|-----------------|--------|--------|
| T. Ben Salem , A. Laanani , | Tunis, Tunisie   | 2000-2013       | 69.5%  | 30.4%  |
| E. Gharbi , S. Bellakhal    | Tunis, Tunisie   | 2001 2015       | 71%    | 29%    |
| NGEULEU, L.Mahmal           | Maroc, Marrakech | 2013 2008       | 61%    | 15,5%  |
| Nacoulma                    | Burkina Faso     | 2002 2003       | 58%    | 42%    |
| Notre série                 | Maroc, Meknès    | 2010 2015       | 62%    | 35%    |

## 2- l'environnement et le statut socio-économique :

La carence est plus fréquente en cas de niveau socio-économique bas, comme le montre l'étude de l'OMS, qui trouve une carence martiale chez 80% de la population du nord de l'Inde contre seulement 20% des femmes aux USA [90].

## II. LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA CARENCE MARTIALE :

### 1- Les étapes de la carence martiale :

La carence martiale évolue en deux grandes étapes :

- ✓ La première étape correspond à une diminution des réserves en fer de l'organisme, donc par une diminution de la ferritine, sans anomalie de l'hémogramme.
- ✓ La seconde étape correspond à l'épuisement des réserves, qu'est suivi de la baisse du taux de fer sérique et de l'augmentation compensatrice de la transferrine. Le rapport des deux (fer/transferrine), le coefficient de saturation de la transferrine, diminue en conséquence et reflète l'insuffisance du transport du fer pour les cellules assurant l'érythropoïèse [109].

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

Le contenu en hémoglobine est diminué dans chacune des formes des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont maintenues. Les globules rouges

produits contiennent donc de moins en moins d'hémoglobine (hypochromie), et sont de plus en plus petits (microcytose).

Enfin, s'installe l'anémie typiquement microcytaire et hypochrome. S'y surajoute une note hémolytique liée à l'avortement précoce de certaines hématies.

## 2- Les facteurs de risques de la carence martiale :

Les facteurs de risque de la carence martiale peuvent être soit intrinsèques (âge, sexe, statut physiologique et infectieux) soit extrinsèques, dus à l'environnement (régime alimentaire). Les principaux facteurs incriminés sont :

- ✓ Les périodes de la vie où les besoins en fer sont particulièrement élevés (croissance et grossesse),
- ✓ Des pertes de sang importantes pendant les menstruations ou accompagnant certaines parasitoses comme l'ankylostomiase, l'ascaridiase ou la schistosomiase.
- ✓ Un faible apport en fer héminique (présent dans la viande, la volaille et le poisson) : Les habitudes alimentaires d'un groupe de population influent fortement sur la biodisponibilité du fer contenu dans l'alimentation comme du fer ajouté. Le Tableau 14 donne des estimations de la biodisponibilité moyenne du fer contenu dans différents types de régimes alimentaires.
- ✓ Une faible absorption du fer contenu dans les régimes riches en phytates (légumineuses et céréales) ou en composés phénoliques (présents dans le café, le thé, le sorgho et le millet) ;
- ✓ Un apport insuffisant en vitamine C (acide ascorbique) à partir des fruits et légumes (la présence de vitamine C augmente l'absorption du fer contenu dans l'alimentation).

Tableau 14 : Classification des régimes alimentaires usuels en fonction de la biodisponibilité de leur contenu en fer <sup>[110,111]</sup>.

| Catégorie     | Biodisponibilité du fer (%) | Caractéristiques de l'alimentation   |
|---------------|-----------------------------|--|
| Faible        | 1-9                         | Régime simple et monotone à base de céréales, racines ou tubercules, avec des quantités négligeables de viande, poisson, volaille ou aliments riches en acide ascorbique. Régime riche en aliments inhibiteurs de l'absorption du fer comme le maïs, les légumineuses, la farine de blé complète ou le sorgho. |
| Intermédiaire | 10-15                       | Régime composé de céréales, racines ou tubercules, avec quelques aliments d'origine animale (viande, poisson ou volaille) et/ou contenant de l'acide ascorbique (fruits et légumes).   |
| Forte         | > 15                        | Régime diversifié contenant de plus grandes quantités de viande, poisson, volaille et/ou aliments riches en acide ascorbique.  |

### III. ETUDE CLINIQUE :

#### 1- interrogatoire :

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

##### a) Les antécédents :

###### ▼ Antécédents médicaux :

Il faut rechercher :

- Une pathologie gastrique ou hépatique (Insuffisance hépatique, cirrhose, Ulcère gastro duodéal, Cancer digestif, malabsorption, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin).
- Une prise de médicaments gastro toxiques (AINS, aspirine corticoïdes, anticoagulants).
- Un traitement martial.
- Des dons de sang répétés (l'anémie ferriprive contre indique le don de sang).
- un trouble de l'hémostase constitutionnel (exemple : Maladie de Willebrand).

Dans cette série, les antécédents médicaux étaient dominés par les hémorragies digestives dans 13 % des cas et le traitement par fer dans 10% des cas.

###### ▼ Chirurgicaux :

Il faut rechercher des ATCD de résection digestive surtout haute pouvant altérer l'absorption du fer.

Aucun antécédent de résection digestive (Gastrectomie ou résection intestinale) n'a été répertorié dans notre série.

**✓ Gynéco-obstétriques :**

Il faut rechercher le nombre de gestes, de pares, le mode d'accouchement, la notion de prématurité, le délai inter gésique, une hémorragie du post-partum, une infection du post-partum, une contraception (stérilet), l'allaitement, un cancer gynécologique (car risque de récurrence), et surtout des règles abondantes.

Dans notre série, les antécédents gynécologiques sont dominés par les ménorragies, dans 20% des cas, viennent ensuite les grossesses multiples et rapprochées dans 17,5% des cas.

**✓ Habitudes alimentaires :**

Il est important de rechercher les habitudes alimentaires du patient telles qu'une alimentation pauvre en protéine animale, une alimentation pauvre en légumes, une alimentation pauvre en fruits secs, une consommation excessive du thé, une géophagie.

L'enquête diététique dans notre étude a permis de retrouver :

- une consommation excessive du thé (avec les repas) chez 13 cas (10,8 % des cas),
- Un régime déséquilibré, pauvre en viande chez 6 cas soit 5 %,
- et 1 cas de géophagie.

**b) Signes orientant vers une étiologie :**

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

- ✓ Un saignement (épistaxis, hématomèse, rectorragies, méléna, ménorragies, métrorragies),
- ✓ Des signes de malabsorption : diarrhées chroniques, amaigrissement, altération de l'état général, œdèmes déclives, tétanie, troubles sexuels,
- ✓ Notion de parasitose digestive,
- ✓ Une maladie inflammatoire chronique : rectocolite ulcéro-hémorragique, maladie de Crohn,

✓ Une prise médicamenteuse,

Un régime inadéquat.

c) Délai de consultation :

Le délai moyen de consultation était de 4 mois avec des extrêmes allant de 2 semaines à 3ans. Ce résultat se rapproche de l'étude sénégalaise de MG Sall [104] qui rapporte un délai de consultation allant de quelques jours à 4 ans, ceci peut s'expliquer par l'installation progressive de l'anémie ferriprive qui est souvent mieux tolérée.

## 2- Syndrome anémique :

L'anémie est souvent bien supportée, car elle est d'installation progressive. Elle peut parfois avoir un retentissement plus important et révélateur :

a) Signes généraux : Asthénie.

Isolée ou associée à d'autres symptômes, l'asthénie des anémies est déjà présente au stade de carence martiale sans anémie [112]. Le déficit en fer retentit en effet sur tous les métabolismes de l'organisme où interviennent des molécules hémiques, en particulier les cytochromes. Ceci explique que le traitement martial entraîne une amélioration de l'asthénie bien avant que le taux d'hémoglobine ne se soit corrigé.

Pour nos patients il était difficile de savoir si l'asthénie qu'ils présentaient était en rapport avec le syndrome anémique ou avec la carence martiale.

## b) Signes fonctionnels :

v Signes cardiovasculaire

- Dyspnée d'abord d'effort puis de repos.
- Tachycardie.
- Angor d'effort puis de repos.

Ces symptômes varient selon l'âge, la profondeur de l'anémie, l'état cardiaque et la durée d'installation [112,113].

v Signe neurosensoriels :

- Acouphènes, scotomes ;
- Vertiges, céphalées ;
- Fatigabilité intellectuelle.

## c) Signes physiques :

v Pâleur cutanéomuqueuse : Le sujet a un teint blanchâtre généralisé, d'intensité progressivement croissante, évidente aux ongles, lèvres, muqueuse buccale, conjonctive oculaire. (Figure 17)

v souffle systolique de pointe anorganique (ou fonctionnelle ou «innocente") qui traduit le plus souvent une augmentation du débit cardiaque.



Figure 17: Pâleur cutanéomuqueuse <sup>[114]</sup>.

Dans notre série, le syndrome anémique est dominé par l'asthénie dans 84% des cas, suivie par la pâleur cutanéomuqueuse dans 74% des cas, Les signes cardiovasculaires et respiratoires (Tachycardie, dyspnée d'effort, palpitation) dans 43 % des cas, et les signes neurosensoriels (Céphalée, vertiges, bourdonnements d'oreille) dans 28,3 % des cas. Ces résultats corroborent avec les données de la littérature <sup>[105, 106,107]</sup>.

### 3- Les signes de carence martiale :

La carence en fer peut être responsable d'une dystrophie des tissus épithéliaux : phanères, peau et muqueuses. Les ongles sont fragilisés, striés, amincis et tendent à l'extrême à perdre leur convexité habituelle pour s'aplatir, voire s'incurver en cuiller (koilonychie) (figure 18). Les cheveux deviennent secs et cassants. La sécheresse de la peau peut être la cause d'un prurit sine materia.



Figure 18: Koilonychie et sèchresse cutanée [115].

La dystrophie des muqueuses peut se traduire par une glossite (atrophie papillaire) (figure 21), une perlèche (stomatite angulaire) (figure 19), voire une gastrite et une vulvite. Exceptionnellement, en cas de carence sévère et prolongée, on peut observer une dysphagie (syndrome de Plummer-Vinson) liée au développement de néo-membranes ou de strictions à la jonction entre l'hypo-pharynx et l'œsophage.

Dans notre étude, on note des cheveux secs et cassants chez 21% des cas ; une sécheresse cutanée chez 15% des cas et une glossite chez 6% des cas.

Aucun cas du syndrome de Plummer n'est rapporté dans cette étude, ce qui concorde à l'étude gabonaise de Soumana S. et al <sup>[116]</sup> qui rapporte un cas sur 15 années.



Figure 19: perlèches (sécheresse des commissures labiales, fissuration) <sup>[117]</sup>



Figure 20: Langue dépapillée <sup>[117]</sup>.



Figure 21: glossite (inflammation de la langue) <sup>[118]</sup>

#### 4- Autres troubles :

Chez l'enfant, un déficit sévère en fer peut occasionner un retard de croissance et une augmentation de l'incidence des infections respiratoires ou digestives, en raison du rôle joué par le fer dans la physiologie du système immunitaire. Des troubles des fonctions cognitives peuvent être constatés chez le tout-petit.

Parfois on peut retrouver une splénomégalie modéré en relation avec une métaplasie érythropoïétique <sup>[107]</sup>.

## IV. ETUDE PARACLINIQUES :

### 1 - Diagnostic positif :

Les examens biologiques doivent permettre le diagnostic d'anémie ferriprive. Cependant, il n'est pas exceptionnel que deux types d'anémies soient associés chez un même patient ; par exemple AF et anémies inflammatoire en cas cancer colique ulcéré, gastrite hémorragique, ou avec mégaloblastose par déficit vitaminique.

#### a) Hémogramme :

L'anémie ferriprive est classiquement :

- ✓ Microcytaire (volume globulaire moyen [VGM] < 80 ml),
- ✓ Hypochrome,
- ✓ Souvent profonde (taux d'Hb fréquemment inférieur à 7 g/dl) [119].
- ✓ Non ou peu régénérative (réticulocytose faible).

Dans notre série, Le taux moyen de l'Hb est de 8,04 g/dl, le VGM moyen est de 67,6 fl, CCMH moyen est de 27,4 g/dl. Ce résultat se rapproche à l'étude de N NGEULEU, L.MAHMAL [120], et à l'étude E. NACOULMAA, JEAN SAKANDE [96] (Tableau 15).

Tableau 15 : comparaison des résultats de l'hémogramme de notre notre avec les données de la littérature.

| Etude                      | Pays             | Période d'étude | HB   | VGM  | CCMH |
|----------------------------|------------------|-----------------|------|------|------|
| N NGEULEU, L.MAHMAL        | Maroc, Marrakech | 2003-2008       | 8.3  | 65.7 | 28.2 |
| E. NACOULMAA, JEAN SAKANDE | Burkina Faso     | 2002-2003       | 7.6  | 70.7 | 23   |
| T. BEN SALEM, A. LAANANI   | Tunis, Tunisie   | 2000-2013       | 6,72 | 66,1 | -    |
| E. Gharbi, S. Bellakhal    | Tunis, Tunisie   | 2001-2015       | 7,83 | -    | -    |
| Notre série                | Maroc, Meknès    | 2010 - 2015     | 8.04 | 67.6 | 27.4 |

5% des patients ont présenté un VGM normal ou légèrement augmenté, en rapport avec l'association de mégaloblastose et l'anémie ferriprive.

b) Frottis sanguin :

L'AF s'accompagne d'anomalies morphologiques aisément observables sur le frottis telles que :

- ✓ L'anisocytose : variabilités des globules rouges dans leurs diamètres. (Figure 22)
- ✓ Poïkilocytose : variabilités des globules rouges dans leurs formes. (Figure 24)
- ✓ L'annulocytose : globules rouges vides d'hémoglobine, se présentant sous la forme d'un simple anneau formé par la membrane de l'élément. (Figure 23)  
(Figure 25)

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

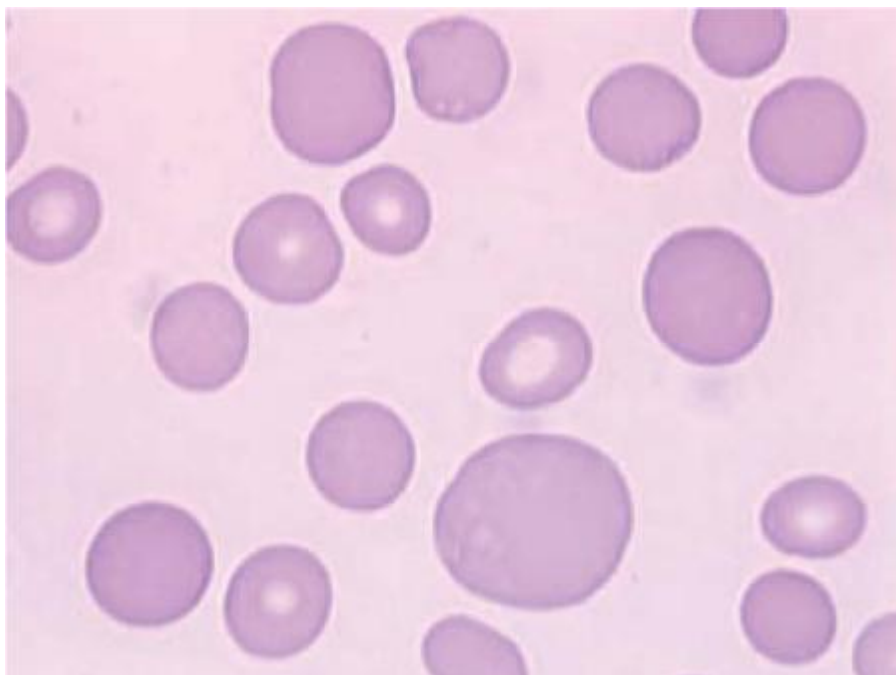


Figure 22: frottis sanguin montrant une anisocytose <sup>[121]</sup>

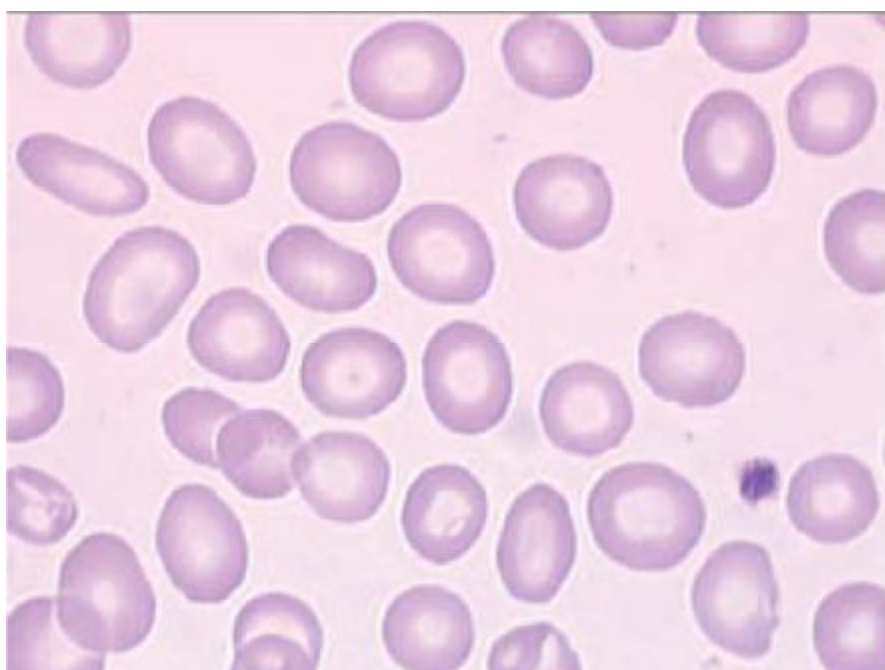


Figure 23: frottis sanguin montrant des hématies hypochromes <sup>[121]</sup>

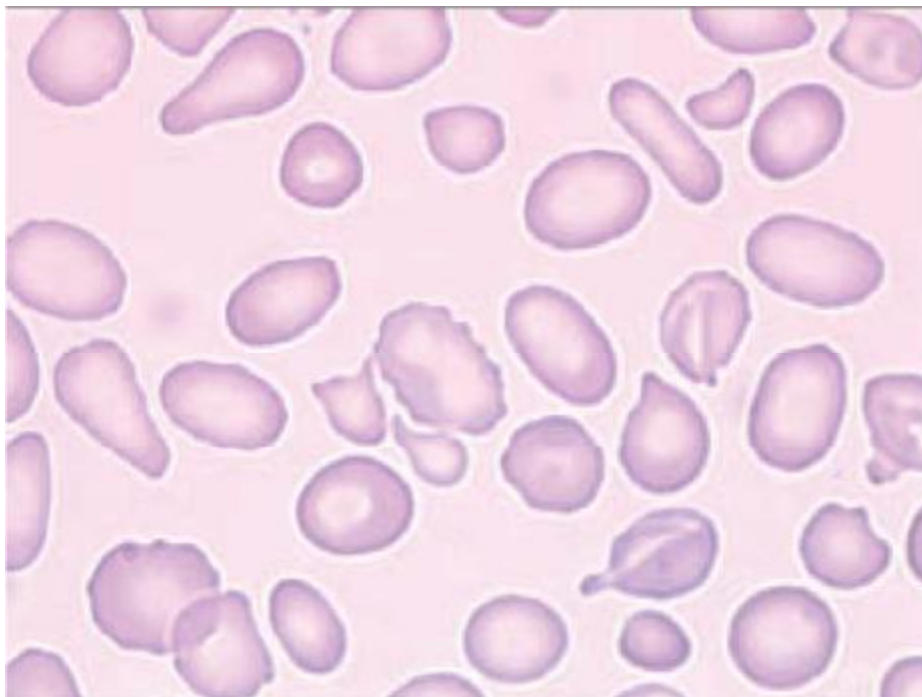


Figure 24: frottis sanguin montrant une anisocytose, hypochromie et poikilocytose des G R<sup>[121]</sup>.

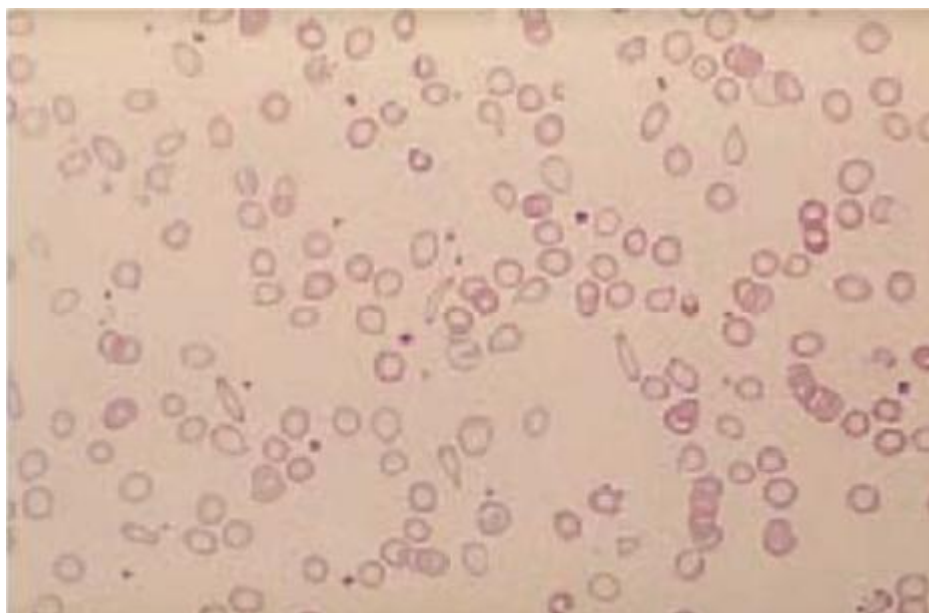


Figure 25: frottis sanguin montrant une hypochromie et microcytose des GR<sup>[122]</sup>

c) Bilan martial :

Le bilan martial est l'ensemble de paramètres biochimiques et hématologiques, visant à évaluer le statut en fer des patients. Il se fait sur prélèvements veineux de façon soigneuse pour ne pas hémolyser une partie du prélèvement source d'erreurs de préférence à jeun ; la notion de prise de sels de fer ou de contraceptifs oraux à base d'œstrogènes doit être précisée.

▼ La ferritine :

C'est le meilleur indicateur de la carence martiale et de l'état des réserves en fer dans l'organisme. La concentration sérique de la ferritine témoigne de l'importance du pool de réserve. Une baisse évoque une carence martiale et constitue un signe relativement précoce, avant les modifications de la sidérémie ou de la CTF. La valeur-seuil jugée la plus discriminative est de 16 ng/ml [123].

A noter que la ferritinémie est physiologiquement plus basse chez la femme que chez l'homme. La ferritine étant une protéine de la phase aiguë de l'inflammation. Elle peut être paradoxalement normale lorsqu'un déficit martial s'associe à un syndrome inflammatoire [113].

Le seuil de la ferritinémie pour le diagnostic d'une AF augmente avec l'âge. En effet, 50 % des personnes plus âgées ayant une ferritinémie entre 20 et 45 mg/l ont une carence en fer. Une ferritinémie en dessous de 45 mg/l a une spécificité de 92% pour le diagnostic de carence martiale chez les patients âgés [124]. Il est donc habituel de considérer comme des réserves normales en fer une ferritinémie au-dessus de 45 chez les seniors.

Dans notre série, Une ferritinémie basse (< 16 ng/ml) a été observé dans 108 cas (90 % des cas), alors qu'elle est à la limite inférieure de la normale chez 12 cas (10 % des cas). La valeur moyenne de la ferritine au diagnostic est de 7,87 ng/ml, comparable avec

l'étude de T. Ben Salem, A. Laanani <sup>[93]</sup>, et à l'étude de E. Gharbi, S. Bellakhal (Tableau 16).

Tableau 16: comparaison de la moyenne de la ferritinémie dans notre série avec les données de la littérature.

| Etude                      | Pays           | Période d'étude | Ferritinémie moyenne (ng/ml) |
|----------------------------|----------------|-----------------|------------------------------|
| E. NACOULMAA, JEAN SAKANDE | Burkina Faso   | 2002-2003       | 12.2                         |
| T. BEN SALEM, A. LAANANI   | Tunis, Tunisie | 2000-2013       | 8,04                         |
| E. Gharbi, S. Bellakhal    | Tunis, Tunisie | 2001-2015       | 8,13                         |
| Notre série                | Maroc, Meknès  | 2010 - 2015     | 7,87                         |

#### ✓ Le fer sérique :

Dans la carence martiale, il est diminué. La normale est variable en fonction de l'âge et du sexe tableau 17 :

Tableau 17 : le fer sérique en fonction de l'âge <sup>[125]</sup> <sup>[126]</sup>

| Catégorie de la population | La valeur normale du fer |
|----------------------------|--------------------------|
| Homme                      | 13-34 $\mu\text{mol/l}$  |
| Femme                      | 11-34 $\mu\text{mol/l}$  |
| Nouveau-né à 2mois         | 10-36 $\mu\text{mol/l}$  |
| 2mois à la puberté         | 11-24 $\mu\text{mol/l}$  |

Son dosage permet d'affirmer l'hyposidémie, cependant il subit des variations nyctémérales avec un maximum à 11h ce qui fait de lui un mauvais reflet de la carence d'où la nécessité de le coupler à la CTF.

✓ Le dosage de la transferrine :

C'est la protéine plasmatique qui assure le transport du fer jusqu'aux cellules cibles. Elle est dosée par des techniques immunochimiques utilisant des anticorps spécifiques. Dans les carences martiales son taux est typiquement augmenté, la normale étant comprise entre 1.80-3g/l, tandis que son coefficient de saturation (rapport entre le fer sérique et la CTF) est diminué (<16%) alors que la normale est comprise entre 30 et 40% [125].

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

La CTF est une estimation indirecte de la transferrine ; associée au dosage du fer, elle permet d'évaluer le coefficient de saturation de la transferrine afin d'avoir une idée des réserves en fer de l'organisme et de leur disponibilité. Elle est augmentée dans la carence en fer atteignant 360mg/l alors que sa valeur normale est de 200-300mg/l.

Aucun malade de cette série n'a bénéficié de cet examen.

✓ Récepteur soluble de la transferrine (rs-TF) :

Le dosage du rs-TF a été introduit plus récemment en biologie clinique. Il s'agit d'un bon indicateur du stock cellulaire total en fer et de l'intensité de l'érythropoïèse [127]. Le taux de rs-TF augmente dans les anémies ferriprives et reste normal lors des Anémies des maladies chroniques [128]. Son taux normal varie de 8 à 28 nmol/l et n'est influencé ni par le sexe, ni par l'âge, ni par la phase du cycle ou la grossesse chez la femme.

Malgré son intérêt, sa réalisation confronte des contraintes par son coût du dosage qui est un peu plus élevé.

Dans notre étude on a eu recours au dosage de rs-TF, pour faire le diagnostic d'anémie par carence martiale chez cinq de nos patients avec une ferritine normale. Et dans tous les cas il était augmenté (>1.76 mg/l).

▼ Rapport récepteur soluble de la transferrine/ferritine :

Ce rapport présente un reflet des réserves en fer lors d'une épreuve de phlébotomie [129]. Dans une étude faite dans le cadre de l'évaluation de ce rapport, l'utilisation de celui-ci permet d'améliorer la sensibilité du dosage de la ferritine de 5 %, sans en altérer sa spécificité [130]. Pour d'autres auteurs [131], l'expression logarithmique de la ferritine dans ce rapport aboutit à une efficacité diagnostique presque parfaite pour le diagnostic de carence en fer, avec une sensibilité de 98 % et une spécificité de 100 %. Cependant sa détermination, doit être réservée aux cas difficiles, du fait de son coût élevé.

▼ Le dosage de la Protoporphyrine liée au zinc :

C'est un précurseur de l'hème qui augmente dans les déficits martiaux modérés à sévères. Lorsqu'il y a insuffisamment de fer pour former l'hème, il y a une accumulation de la protoporphyrine dans les globules rouges. Le zinc se fixe à la protoporphyrine IX, et donc la formation de la protoporphyrine-zinc (ZnPP) qui remplace l'hème. Une ZnPP augmentée signale qu'il y a un déficit en fer nécessaire pour la synthèse de l'hème.

La ZnPP peut être dosée dans les érythrocytes de sang EDTA selon une technique fluorométrique simple, rapide et peu onéreuse. Par contre le dosage de la protoporphyrine libre est difficile. La valeur normale est inférieure à 70 g/dL avant l'âge de cinq ans et inférieure à 80 g/dL après l'âge de cinq ans. Son dosage reste réservé aux études épidémiologiques [132].

▼ Le dosage de l'hepcidine :

L'hepcidine est un peptide d'origine hépatique et l'hormone de la régulation du métabolisme du fer. Son absence induit une surcharge en fer. Son dosage est urinaire et sérique. Actuellement plusieurs méthodes du dosage de l'hepcidine sont décrites : Seldi-TOF et Maldi-TOF, chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en

tandem (LC MS/MS) et des tests immunologiques (RIA, Elisa compétitif et Elisa en sandwich) [133]. Cependant aucune méthode n'est encore standardisée.

Permet de mieux comprendre l'anémie inflammatoire : L'IL 6 produite lors du processus inflammatoire stimule la synthèse hépatique de l'hepcidine mais son intérêt réside aussi dans de nombreuses pathologies ou existe une anomalie du métabolisme du fer notamment l'anémie par carence et l'hémochromatose [133].

▼ L'examen d'un frottis médullaire après coloration de Perls :

C'est un moyen fiable d'évaluer le stock martial de l'organisme et le mécanisme de l'anémie [134]. Dans les anémies inflammatoires, les macrophages sont surchargés d'hémosidérine extra-érythroblastique, avec l'absence de fer dans les érythroblastes (diminution du score des sidéoblastes) [135]. En cas de carence martiale, la pénurie en fer est totale, y compris dans les macrophages.

En pratique clinique, cet examen invasif n'a bien sûr pas sa place dans le bilan diagnostique.

Dans cette étude le bilan martial était limité au dosage de la ferritine plasmatique, d'une part pour des raisons économiques surtout parce que l'hémogramme et la ferritinémie permettent souvent, à eux deux, de poser le diagnostic d'anémie par carence en fer.

## 2- Bilan à visée étiologique :

L'orientation diagnostique dépendra du sexe et de l'âge.

### a) Chez le nourrisson et le nouveau-né :

Les examens paracliniques sont demandés en fonction du contexte :

- ✓ Bilan d'hémostase et dosage de la vitamine K dans les syndromes hémorragiques néonataux.
- ✓ L'examen endoscopique dans les saignements dus aux malpositions cardiotubérositaire.
- ✓ Test d'exclusion provocation dans le cadre d'une allergie aux protéines de lait de vache.

### b) Chez l'enfant :

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

- ✓ L'examen copro parasitologique des selles pour rechercher une parasitose.
- ✓ La biopsie du grêle avec dosages des anticorps anti-endomysium et anti-gliadines pour rechercher une maladie cœliaque.
- ✓ L'endoscopie digestive et le lavement opaque sont utiles pour rechercher une œsophagite peptidique, un diverticule de Meckel, un polype intestinal et parfois un ulcère gastro-duodéal.

c) Chez la femme en période d'activité gynécologique :

Lorsque l'interrogatoire retrouve des menstruations certainement pathologiques, l'avis gynécologique est justifié et d'autres investigations, en particulier digestives, sont inutiles :

- ✓ Echographie pelvienne qui peut mettre en évidence un fibrome ou une hyperplasie endométriale, un polype.
- ✓ Le frottis cervico vaginal pour éliminer un cancer du col utérin.
- ✓ On demande un bilan d'hémostase lorsqu'on suspecte un trouble de l'hémostase (Maladie de Willebrand par exemple).

Dans notre étude toutes les femmes en âge de procréation et les femmes ménopausées ayant des métrorragies (60 cas) ont bénéficié d'une consultation gynécologique. Le bilan étiologique était positif chez 34 cas.

d) Dans les autres circonstances :

Chez l'homme, la femme ménopausée et chez la femme ayant des menstruations normales, il faut rechercher un éventuel saignement digestif.

Le bilan comportera deux examens pouvant être pratiqués au cours d'une analgésie modérée :

- ✓ Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec biopsie systématique (++) de la muqueuse duodénale, meilleur moyen de dépister une maladie cœliaque.

Tous nos patients (les hommes et les femmes qui n'ont aucune anomalie à l'examen gynécologique) ont bénéficié d'une FOGD ce qui nous a permis d'étiqueter 37,5% des AF recensés.

- ✓ Une colonoscopie, en cas de négativité de ce premier bilan, faite chez 13 de nos patients.

- ✓ La recto-sigmoïdoscopie a été réalisé chez 7 patients se plaignant de rectorragie à l'interrogatoire ce qui nous a permis à objectiver la présence d'hémorroïdes internes chez ces patients jeunes.
- ✓ quand il existe des troubles digestifs inexpliqués ou une carence martiale récidivante il faut entamer une :
  - Recherche d'une origine de l'hémorragie au niveau de l'intestin grêle.
  - On demandera : un transit baryté du grêle, une entéroskopie, un examen par vidéo-capsule, un entéroscanner, ou un entéro-IRM. Parmi ces examens, seul l'entéroscanner a été réalisé chez 2 patients de notre série.
- e) Quand aucune étiologie n'est retrouvée :
- ✓ Il peut s'agir, chez la patiente en période d'activité génitale, d'une conjonction de facteurs (règles abondantes, grossesses répétées, apport alimentaire insuffisant) ou d'un saignement occulte dont le bilan étiologique reste négatif.
- ✓ Il faut aussi évoquer une pathologie psychiatrique (pathomimie).
- ✓ La surveillance doit être rigoureuse et un nouveau bilan s'impose en cas d'inefficacité du traitement martial ou de récurrence.
- ✓ On n'hésitera pas à réaliser des nouvelles explorations digestives à distance des premières.

## V. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL :

### 1- Les anémies inflammatoires :

Ce sont des anémies normochromes normocytaires mais qui deviennent progressivement microcytaires par défaut de redistribution du fer capté par les macrophages. Schématiquement on intègre dans ce cadre 3 groupes de maladies :

- ✓ Les infections chroniques sévères <sup>[136]</sup> : tuberculose, ostéomyélite, abcès, endocardite, infection urinaire sur sonde à demeure, viroses chroniques, mycoses profondes.
- ✓ Les maladies systémiques ou dysimmunitaires <sup>[136]</sup> : lupus, polyarthrite rhumatoïde, périartérite noueuse, maladie de Horton, dermatomyosite.
- ✓ Les maladies néoplasiques.

Sur le plan biologique, la CTF est normal ou basse, la ferritinémie est normale ou élevée et il existe un syndrome inflammatoire biologique avec une CRP accélérée.

La coloration de Perls révèle une diminution du taux de sidéroblastes alors que le fer macrophagique est normal ou élevé. L'expression de l'hepcidine étant induite par les cytokines pro-inflammatoires, il a été proposé que cette hormone puisse jouer un rôle dans l'établissement de ces anémies.

La forte sécrétion de l'hormone au cours des épisodes inflammatoires participerait ainsi à la séquestration intramacrophagique du fer, au blocage de l'absorption intestinale du fer alimentaire et à l'établissement de l'hypoferrémie caractéristique de ces anémies<sup>[63]</sup>.

## 2- Les thalassémies hétérozygotes :

Les syndromes thalassémiques sont la conséquence d'une insuffisance de la synthèse d'une ou plusieurs chaînes de globine. Selon la chaîne insuffisamment synthétisée, on distingue les  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ -,  $\delta\beta$ -,  $\gamma\beta$ - thalassémies; cependant les  $\alpha$  et  $\beta$  thalassémies sont les maladies monogéniques les plus représentées dans le monde.

Préalablement décrite dans le bassin méditerranéen (Italie, Grèce), la  $\beta$ -thalassémie est aussi très répandue dans tout le Moyen-Orient, le sud et l'est de l'Asie, l'Afrique de l'Ouest et les Antilles. Elle est rare dans les populations originaires du nord de l'Europe [137].

On distingue la  $\beta$  thalassémie homozygote ou maladie de Cooley et la  $\beta$  thalassémie hétérozygote. Elles constituent les causes les plus fréquentes d'anémie microcytaire après les anémies ferriprives ; les sujets atteints sont bien portant sans signe clinique d'anémie exceptionnellement une splénomégalie discrète.

Sur le plan biologique, elles réalisent une anémie modérée microcytaire mais hypersidérémique régénératives ou peu. La petite taille des hématies est compensée par leur nombre d'où une pseudo-polyglobulie. Le frottis sanguin montre une hypochromie, une anisocytose et une poïkilocytose. L'électrophorèse permet de faire le diagnostic en montrant une augmentation de l'Hb A2 > 3.3%.

Dans certaines situations la thalassémie coexiste avec la carence en fer, comme c'était le cas chez 2 de nos patients, et dans ce cas la carence en fer provoque en plus de la diminution de l'hb A une réduction proportionnellement plus grande de l'hb A2, ce qui peut masquer les caractères biologiques de la thalassémie. Il faut donc refaire le dosage quantitatif de l'hb A2, si une hypochromie avec une microcytose persiste après une thérapeutique martiale.

Une enquête familiale s'impose devant la découverte d'un cas de  $\beta$  thalassémie dans une famille, ou devant des personnes porteurs d'un trait thalassémique, afin de

pouvoir reconnaître un couple dont les deux membres seraient porteurs d'une  $\beta$ -thalassémie hétérozygote, et de leur proposer un conseil génétique qui puisse leur permettre d'éviter la naissance d'un enfant homozygote [137].

### 3- Les anémies sidéroblastiques acquises :

Elles surviennent surtout chez le sujet âgé et font partie des syndromes myélodysplasiques qui sont des maladies clonales de la cellule souche hématopoïétique.

Ces types d'anémies sont caractérisés par la présence au niveau de la moelle osseuse de façon très élevée des sidéroblastes en « anneau » ou en « couronne ». Elles peuvent être primitives (idiopathique) ou secondaire :

- ▼ Dans sa forme primitive, le tableau clinique est dominé par une anémie récidivante. L'hémogramme retrouve une anémie isolée, souvent microcytaire (65-75 fl.) et hypochrome. Au niveau de la moelle osseuse, on retrouve une hyperplasie érythroblastique (40-60%) avec dysérythropoïèse (cytoplasmes réduits, ou lacunaires, ponctuations basophiles) et absence de dysplasie des autres lignées. A la coloration de Perls, le fer est visualisé, en présence de ferrocyanure de potassium, sous forme de grains verts dans les érythroblastes (sidéroblastes). (Figure 26)

Le bilan martial quant à lui montre un taux de fer sérique très augmenté, avec saturation élevée de la sidérophiline, la ferritinémie très augmentée en relation avec l'importance de la surcharge ferrique.

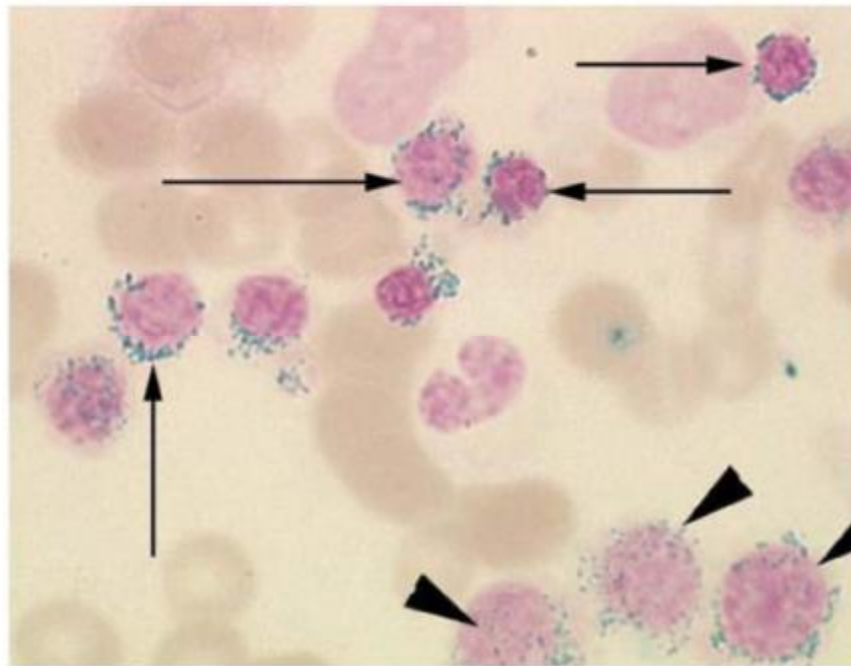


Figure 26: frottis médullaire avec coloration de Perls montrant des sideroblastes en « cible » au frotti sanguin <sup>[138]</sup>

▼ La forme secondaire ou réversible a plusieurs étiologies :

- L'éthylisme : Sur le frottis sanguin on trouvera souvent des érythrocytes circulants dysmorphiques, et on peut observer des corps de Pappenheimer (granules sombres, unique ou regroupées en un petit amas (2 – 5 grains), souvent située(s) en périphérie de l'hématie) et des hématies ponctuées chez un tiers des patients. Dans la moelle, l'hématopoïèse est mégaloblastique, résultant d'une carence en folates le plus souvent, mais il y a une vacuolisation des proérythroblastes évoquant une souffrance mitochondriale.
- Les médicaments : Les agents antituberculeux (isoniazide, ripampicine), la cyclosérine, le chloramphénicol, les sels d'arsenic et diverses chimiothérapies.
- L'hypothermie.
- L'intoxication au plomb.
- Situations pathologiques acquises diverses : myélofibrose idiopathique.

## VI. LES ETIOLOGIES :

### 1 - Perte de fer par spoliation chronique :

La cause la plus fréquente est la perte de fer par saignement chronique : la disparition quotidienne de plusieurs milliards de globules rouges (10 ml de sang contiennent 5 mg de fer !) épuise progressivement les stocks en fer de l'organisme que le fer alimentaire ne suffit pas à remplacer. Les points de départ de ces saignements se retrouvent le plus souvent à deux niveaux :

- ✓ appareil génital chez la femme.
- ✓ tube digestif dans les deux sexes.

#### a) Hémorragies digestives :

Elles peuvent avoir pour siège :

##### ✓ L'œsophage :

- cancer de l'œsophage :

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

Dans notre série, aucun cas de cancer de l'œsophage n'est rapporté.

- œsophagite peptique :

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

Dans cette série, l'œsophagite peptique est rapportée chez 2 cas.

- hernie hiatale :

C'est une situation anormale, caractérisée par le passage d'une partie de l'estomac de l'abdomen vers le thorax au travers de l'orifice hiatal du diaphragme, orifice normalement traversé par l'œsophage. Il existe deux types principaux, par glissement et par roulement. Cette situation peut favoriser entre autres un reflux gastro-œsophagien. Le traitement chirurgical spécifique, fundoplicature circonférentielle ou partielle, est réservé aux formes symptomatiques.

Dans cette série, l'hernie hiatale est rapportée chez 2 cas.

- varices œsophagiennes de l'hypertension portale :

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

▼ L'estomac :

- cancer de l'estomac :

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

- ulcère gastrique :

C'est une affection chronique évoluant par poussées caractérisée par un cratère ulcéreux susceptible de se compliquer. L'âge moyen de survenue est de 65ans. Les facteurs de risque sont l'infection à Helicobacter pylori, le tabagisme et la prise importante d'AINS.

- gastrite (prise d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens ou d'aspirine).

✓ Le duodénum :

- ulcère duodéal :

Présente les mêmes facteurs de risque que l'ulcère gastrique. L'âge moyen est de 55 ans.

- Ankylostomiase :

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

✓ L'intestin grêle :

- Maladie de Crohn :

La maladie de Crohn est une des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) qui peut atteindre tout le tube digestif de la bouche à l'anus, et éventuellement la peau, les articulations et les yeux. Elle évolue typiquement par poussées espacées par des phases de rémission, asymptomatiques. Les signes digestifs sont le plus souvent à type de diarrhée, de douleur abdominale ou de lésion proctologique. Le diagnostic nécessite une fibroscopie œsogastrique et une coloscopie avec réalisation de biopsies. Le traitement est surtout médical avec l'utilisation de dérivé aminosalicylé au cours des poussées et d'immunosuppresseur en entretien. Une intervention chirurgicale est parfois justifiée.

- tumeur maligne ou bénigne :

Les tumeurs de l'intestin grêle ne sont pas fréquentes, plus rares que les tumeurs du côlon.

- Tumeurs bénignes : adénome, léiomyome, lipome, et polype

- Tumeurs malignes : adénocarcinome, lymphomes (lymphome b, lymphome T, lymphome de Malt, et maladie des chaînes alpha), sarcome, et tumeur carcinoïde de l'intestin grêle.

- diverticule de meckel,

Le diverticule de Meckel est un reliquat embryologique du canal omphalo-mésentérique. Il est normalement absent chez la plupart des individus, mais il peut persister chez 2 à 3 % des individus sous forme d'une cavité pathologique de l'intestin grêle, bien vascularisée. La complication la plus fréquente étant l'hémorragie digestive basse.

- Angiodysplasie :

C'est une anomalie vasculaire, caractérisée par une dilatation capillaire intramuqueuse communiquant avec des veines sous-muqueuses dilatées et tortueuses. artério-veineuse sous-muqueuse. Les AD de l'intestin grêle sont découvertes le plus souvent lors de l'exploration d'un saignement digestif d'origine indéterminée (SDOI), après un premier bilan endoscopique standard haut et bas négatif.

✓ Le colon :

- cancer colique :

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

- polype bénin :

Les polypes du côlon forment un groupe très hétérogène de tumeurs bénignes du tube digestif. La plupart des polypes sont asymptomatiques, ils sont généralement découverts pendant un dépistage du cancer du côlon. Néanmoins des saignements rectaux, rarement douloureux, une diarrhée ou une constipation peuvent survenir.

- Diverticulose :

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

- rectocolite hémorragique,

C'est une maladie inflammatoire chronique intestinale idiopathique qui touche le rectum et le colon. L'homme et la femme sont touchés de façon égale, les symptômes digestifs les plus fréquents sont la diarrhée et les rectorragies ; il existe des

manifestations extra digestives. Le diagnostic paraclinique repose sur la rectosigmoïdoscopie avec colonoscopie et biopsies. Le traitement repose sur la corticothérapie.

- Angiodysplasie du colon.

▼ Le rectum :

- cancer du rectum :

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

- rectocolite hémorragique.

▼ L'anus : hémorroïdes

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

Dans notre étude un saignement digestif était retrouvé chez 39 patients (32,5%). Les atteintes les plus fréquents concernent la partie oeso-gastro-duodénale avec 19 cas (soit 15,8% des AF trouvées), ce qui se rapproche des résultats de la série de Green BT et all <sup>[139]</sup> qui rapporte un taux de lésions responsables de hémorragie digestive à 20 % des cas, y compris 13 % de causes hautes.

**b) Hémorragies génitales :**

Il peut s'agir de :

- ✓ **Ménorragies fonctionnelles :** Ce sont règles de durée anormalement longue (plus de 7 jours, en général) et d'abondance anormalement excessive. Elles sont secondaires à un déséquilibre hormonal chez l'adolescente et la femme en pré-ménopause, ou à la prise incorrecte d'hormones (notamment d'œstrogènes).
- ✓ **métrorragies fonctionnelles :** Elles sont d'origine utérine sans lésions organiques endométriales d'expliquer les saignements. Secondaires à une insuffisance lutéale et régresse après correction de l'insuffisance. Avant de retenir ce diagnostic, il faut éliminer une cause organique.
- ✓ **Présence d'un dispositif intra-utérin :** Mal positionné, il peut être à l'origine de saignements par irritation de la muqueuse.
- ✓ **Fibrome utérin :** Tumeur bénigne chez la femme en activité génitale, qui se révèle souvent par des ménorragies, une douleur pelvienne, une infertilité, des avortements spontanés, des manifestations urinaires et digestives entre autre. L'échographie abdominale permet de visualiser le fibrome parfois l'hystérocopie quand celui-ci est endo utérin. Le traitement est médical à base de progestatifs le plus souvent ou alors chirurgicale quand le fibrome est compliqué (torsion, ménorragies importantes, taille supérieur à 8cm).
- ✓ **Un polype :** C'est une excroissance qui se développe eu dépend de l'endomètre ou de l'endocol qui se manifeste par des ménorragies ou des métrorragies ; il peut être découvert de façon fortuite au cours d'un bilan de stérilité, d'un examen gynécologique. Le diagnostic est fait par échographie parfois hystérocopie et le traitement est chirurgical.
- ✓ **Un cancer :** Il s'agit surtout du cancer du col qui est sur le plan épidémiologique le 2eme cancer chez la femme. Il faut toujours y penser encore plus s'il existe des

facteurs de risque (infection à HPV, rapports précoces, bas niveau socio-économique). Son dépistage est possible et le pronostic est meilleur quand la prise en charge est faite précocement.

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

On a constaté que l'origine génitale des saignements représentait 36% des étiologies des AF recensées, et survient surtout chez les femmes en activité génitale (64 %). Dominées surtout par les ménorragies (36 % des femmes en activité). Notre résultat concorde avec celui de l'étude de M. NGEULEU et L. MAHMAL qui rapporte une prédominance des ménorragies chez les femmes (29% des femmes en activités) de leur série [120].

c) Autres causes plus rares de pertes sanguines chroniques :

- ✓ Dons de sang répétés ou prises de sang itératives.
- ✓ Le syndrome de Lathénie de Ferjol : Il correspond à une anémie ferriprive volontairement provoquée par des auto spoliations sanguines répétées et dissimulées, associée à des troubles de la personnalité.
- ✓ Maladie de Rendu-Osler : C'est une affection autosomique dominante à pénétrance quasi complète et à expressivité variable. Le diagnostic est évoqué devant :
  - Des épistaxis spontanées répétées irrégulières, apparaissant dès l'enfance ou l'adolescence.

- Des télangiectasies apparaissant progressivement par efflorescence sur le visage (pommettes, lèvres surtout inférieure) les muqueuses et les extrémités.
  - Des complications avant tout hépatique, digestive et pulmonaire: télangiectasies multiples pouvant entraîner des hémorragies, dolichoartère hépatique et dilatation artério veineuse progressive, fistules artério veineuses pulmonaires.
- ▼ maladie de Willebrand : Elle est liée à une anomalie quantitative ou qualitative du facteur Willebrand (vWF), protéine qui joue un rôle majeur à la fois dans les interactions des plaquettes avec la paroi vasculaire lésée (hémostase primaire) et dans le transport du Facteur VIII plasmatique. Elle se manifeste par des hémorragies de muqueuse qui sont importante après avulsion dentaire, un acte chirurgical ou un traumatisme. Son diagnostic peut être difficile et est basé sur le dosage immunologique du facteur Willebrand.
- ▼ Syndrome pneumo-rénal de Goodpasture : C'est une affection auto-immunitaire avec syndrome hémorragique alvéolaire et/ou insuffisance rénale aigue par glomérulonéphrite extra capillaire. Elle est caractérisée par la présence d'auto anticorps circulants qui se fixent sur les membranes basales glomérulaires et alvéolaires sous forme de dépôts linéaires et continus. Les manifestations cliniques pulmonaires sont les hémoptysies peu abondantes mais récidivantes, la toux et la dyspnée d'installation progressive, des douleurs thoraciques parfois associée à une fièvre et des râles crépitants. Sur le plan extra-pulmonaire il ya des signes rénaux tels que l'hématurie microscopique, la protéinurie, l'insuffisance rénale aigue pouvant nécessiter une dialyse ; des arthrites, myalgies et purpura vasculaire <sup>[140]</sup>.

La radiologie thoracique le plus souvent des infiltrats bilatéraux de densité variable (du verre dépoli au poumon blanc) ; le lavage broncho-alvéolaire ramène un liquide trouble rosé ou rouge riche en hématies.

- ▼ Hémosidérose pulmonaire : L'hémosidérose pulmonaire est une maladie rare, d'étiopathogénie inconnue, caractérisée par des saignements répétés au niveau pulmonaire. La présence du sang dans les alvéoles (hémorragie alvéolaire) est secondaire aux saignements répétés des petits vaisseaux qui sont au contact des alvéoles. Sur le plan clinique la symptomatologie est variable : hémoptysies aiguës foudroyantes ou minimes, toux chronique, dyspnée, asthénie ou anémie asymptomatique. Le meilleur examen diagnostique est la bronchoscopie avec lavage bronchioloalvéolaire qui met en évidence de nombreux sidérophages éléments spécifiques du diagnostic. Le traitement repose sur la corticothérapie au long court.

## 2- Malabsorption digestive du fer liée à une :

### a) Maladie cœliaque :

C'est une maladie auto-immune, caractérisée par une intolérance permanente au gluten contenu dans différents types de céréales telles que le blé, l'orge, le seigle et le triticale (hybride du blé et du seigle). Il en résulte une malabsorption de certains nutriments (vitamines, fer, calcium...), donc des carences alimentaires.

Elle se manifeste habituellement pendant l'enfance par des symptômes tels qu'une croissance inadéquate, des selles volumineuses, une distension abdominale, des épisodes d'irritabilité et des périodes de faiblesse. Chez le nourrisson, la maladie peut se manifester par une cassure de la courbe de croissance.

On établit un diagnostic en identifiant les atrophies villositaires et l'inflammation par le biais d'une endoscopie qui permet de prélever des biopsies de l'intestin grêle mais

aussi sur la recherche des auto anticorps anti gliadine, anti endomysium et parfois anti transglutaminase type Ig A. Le traitement repose sur le régime sans gluten.

b) Parasitoses digestives :

Constituent un important problème de santé publique dans les pays en voie de développement, et l'une des principales causes de carence chez les sujets ont un faible apport martial. Il s'agit de l'ankylostomiase, l'anguillulose, la giardiase, et la schistosomiase. La giardiase est très souvent responsable de malabsorption avec diarrhées chroniques pouvant aller jusqu'à la dénutrition, parfois elle se résume à une dyspepsie isolée. Le traitement de toutes ces parasitoses reposent sur les règles d'hygiène et les antihelminthiques (flubendazole, mebendazole, albendazole, tiabendazole, pamoate de pyrantel).

c) Géophagie :

C'est la consommation volontaire de la terre ; elle rentre dans le cadre du syndrome de PICA qui est un trouble de conduite alimentaire caractérisé par l'ingestion de substances non nutritives pendant au moins un mois selon le DSM VI <sup>[141]</sup>. Des recherches montrent que la terre a un pouvoir chélateur du fer alimentaire <sup>[142]</sup>

d) Allergie aux protéines de lait de vache (APLV) :

C'est la première allergie alimentaire à apparaître chez l'enfant et débute, le plus souvent, chez le nourrisson dans les premiers mois de vie. Elle est favorisée par le déficit immunitaire, les agressions infectieuses, le terrain d'atopie familiale. Les manifestations cliniques de l'APLV peuvent être immédiates (allergies cutanée, respiratoire, digestive voire choc anaphylactique), en quelques heures ou jours (colite hémorragique, gastroduodenite hémorragique), ou alors tardive (diarrhées chronique et malabsorption, dénutrition).Le diagnostic est fait par le test d'exclusion/provocation (3 tests sont

nécessaires) et le traitement est basé sur l'exclusion des PLV jusqu'à l'âge de 2 ans voire plus.

e) Résection digestive :

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

f) Maladie de Crohn.

Dans notre série la malabsorption a été identifiée chez 4 % des cas qui sont surtout représentés par la maladie cœliaque, ce qui concorde avec la série de Carter D et al [143] où le bilan endoscopique, la réalisation de biopsies duodénales et gastriques ont permis de retrouver un taux d'environ 6 % de maladie cœliaque.

### 3- Majoration des besoins ou carence d'apport :

- ✓ Chez le nourrisson, notamment en cas d'hypotrophie, de prématurité, de jumeau, de régime à tort non supplémenté en fer.
- ✓ Grossesses répétées et rapprochées : carence souvent mixte.
- ✓ La carence d'apport alimentaire se voit généralement en cas de malnutrition globale, de régime hypocalorique et hypo-protéinique, dans des milieux économiques défavorisés, surtout chez le sujet très âgé.

On ne retiendra le diagnostic d'anémie par carence martiale due à une carence d'apport qu'après avoir formellement éliminé une carence martiale par saignements chroniques.

## VII. TRAITEMENT :

L'anémie est une situation pathologique à ne pas négliger, du fait de ses répercussions possibles sur la qualité de vie, sur le myocarde, et même sur le pronostic vital.

Sa prise en charge peut revêtir un caractère d'urgence, notamment dans les anémies ferriprives associées à des phénomènes hémorragiques importants. Dans les anémies majeures, la tolérance est en fonction de la vitesse de diminution du taux d'Hb, de l'état physiologique, des comorbidités, et de l'activité physique du patient.

### 1- Objectifs :

Les objectifs de la prise en charge thérapeutique sont de deux objectifs :

- éliminer si possible, la cause de la carence en Fer.
- La correction de l'anémie et reconstitution des réserves en fer

### 2- Traitement de la cause :

La correction de la pathologie inflammatoire, infectieuse ou maligne associée conduit plus ou moins rapidement à l'amélioration ou la disparition de l'AF <sup>[143]</sup>.

### 3- Traitement martial :

#### a) Dose et voie d'administration :

##### ✓ Voie orale :

ü Ce sont surtout Les sels de fer qui existe en plusieurs formes:

- En comprimés :
  - Fumarate ferreux (fumafer®) :66mg/cp de fer
  - Sulfate ferreux (tardyféron®) :80mg/cp avec vitamine C associé.
  - Sulfate ferreux (ferrograd®) :105mg/cp avec vitamine C.
- En sirop :
  - Heptogluconate ferreux (fumafer®) :33mg de fer pour 1cl.
  - Feredetate de sodium (Ferrostrane®) :33mg pour 1cl.
  - Féréderate de fer (ferrum®) :50mg/ cuillère à café.
- En ampoule :
  - Chlorure ferreux (fer UCB®) :50mg de fer/ampoule + vitamine C.
  - Gluconate ferreux (Tot'hama®) :50mg/ampoule + oligoéléments (Mg, Cu).
  - Fer protéinsuccinylate (FERPLEX®) : 40mg, flacon buvable.

Ils sont administrés à raison de 200-250mg/jour chez l'adulte et chez l'enfant à raison de 3-6mg/kg/jour pendant 4mois au moins [125]. La prise se fait au décours des repas pour améliorer la tolérance digestive et le patient doit être informé quant aux effets secondaires qui peuvent être pris à tort pour autre chose. La prescription concomitante de vit C augmente l'absorption du fer mais n'est pas décisive en pratique clinique.

La prescription du fer par voie orale chez pratiquement toutes les anémies ferriprives trouvées dans notre série était la règle.

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

Dans notre série, 17 patients (14%) ont présentés des troubles gastro-intestinaux secondaire à prise orale du fer et qui a amener à passer à la forme buvables chez 5 patients d'entre eux.

✓ Le fer par voie injectable :

Les indications de cette voie sont [144, 145] :

- ✓ Une malabsorption digestive,
- ✓ Des pertes sanguines non contrôlables,
- ✓ Une intolérance ou une non adhésion au traitement par voie orale,
- ✓ Des troubles psychiatriques,
- ✓ en post opératoire immédiat.
- ✓ IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia).

Dans ces cas, la voie veineuse (venofer\*) est une bonne alternative ; la voie intramusculaire (maltofer\*, jectofer\*) n'est pas recommandée car la résorption n'est pas bonne et l'injection douloureuse et peut laisser une pigmentation durable au point d'injection.

Une ampoule de 5mg comprend 100mg de fer à diluer dans 100ml de sérum salé isotonique en perfusion de 15mn sans dépasser 300mg par perfusion.

La posologie recommandée chez l'adulte est généralement de 100 à 200 mg par injection, 1 à 3 fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection.

Dans notre série, Le traitement par voie parentérale a été réservé à 5 patients (4 %) présentant une intolérance digestive au traitement per os, en plus de 2 cas présentant un RCH.

✓ Le fer liposomal :

Récemment commercialisé au Maroc sous le nom de SiderAL\*, le fer liposomal représente une approche rationnelle et innovante dans la supplémentation en fer. Il s'agit du fer sous forme de liposome, structure lipidique sphérique ayant la propriété de capter des molécules afin de les délivrer de façon ciblée dans l'organisme (figure 27).

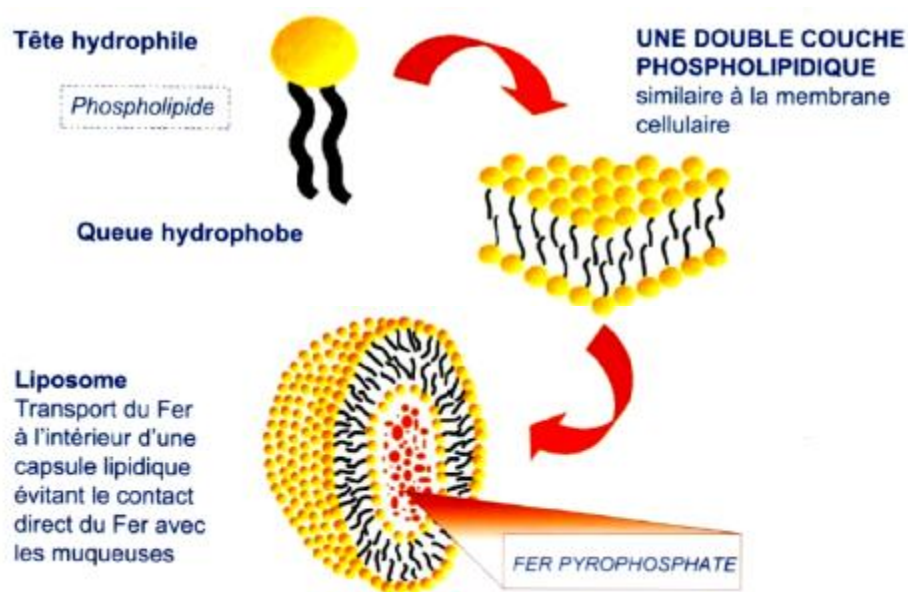


Figure 27: Structure du fer liposomal <sup>[146]</sup>

L'intérêt de cette forme réside dans le fait que l'absorption du fer est plus importante ; en effet, le fer liposomal résiste à l'acidité gastrique ce qui augmente la quantité de fer absorbée au niveau intestinale augmentant ainsi le taux de ferritine et d'hémoglobine ; sa concentration plasmatique est maximale après deux heures d'ingestion. De plus, les effets secondaires (constipation, brûlures d'estomac, coloration des selles) sont moins importants <sup>[146]</sup>. La molécule la plus utilisée est le pyrophosphate ferrique, elle est prescrite à raison de 14 mg /jour ; chez la femme enceinte, elle est donnée à raison de 28mg/semaine soit 2 comprimés par semaine.

b) La durée du traitement martial :

La durée du traitement est généralement 4mois au moins <sup>[113]</sup>. Chez nos patients la durée minimale était de 6 mois. La réponse hématopoïétique survient en quelques jours, ce dont témoigne l'augmentation des réticulocytes. L'anémie régresse en quelques semaines, mais il faudra plusieurs mois pour reconstituer le stock martial.

Dans certains cas où l'anomalie causale ne peut être corrigée (par exemple hernie hiatale sans indication chirurgicale) ou identifiée, la prescription de fer peut s'effectuer pour une durée indéfinie, sur un mode continu ou discontinu, à une posologie adaptée à chaque situation.

#### 4- Transfusions globulaires :

Elles ne sont que très rarement nécessaires au cours des anémies ferriprives et ne sont prescrites qu'en cas de mauvaise tolérance, de comorbidité cardiaque sévère ou de chirurgie d'urgence.

Les effets secondaires doivent être connus : Infections, réactions allergiques, hyper volémie, surcharge en fer, hémolyse par incompatibilité. Elles sont pratiquées habituellement lorsque le taux d'hb est < à 8g / dl mais ce seuil est largement modulable selon les caractéristiques propres à chaque malade. La quantité de sang à transfuser en millilitres est calculée selon le poids et l'hémoglobine du patient selon la formule :  
(Hb idéale-Hb réelle)x3xpoids (kg). Un concentré érythrocytaire de 280ml contient 200mg de fer <sup>[137]</sup>.

Dans notre situation nous n'avions pas eu recours à la transfusion que chez peu de patients (6,6%), qui présentaient une mauvaise tolérance clinique et des antécédents de pathologies cardiaques.

## 5- Agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) :

Ils n'ont aucune indication en cas de carence martiale mais peuvent permettre en association au traitement martial, lorsque le seuil de tolérance clinique est dépassé et dans certaines situations particulières (acte chirurgical, patient refusant la transfusion sanguine) [107].

## VIII. Evolution sous traitement :

### 1- Normalisation de l'hémogramme :

L'évolution sous traitement est marquée au 10<sup>ème</sup> jour et parfois dès le 7<sup>ème</sup> jour par la crise réticulocytaire à l'hémogramme, l'augmentation de l'hémoglobine de 0.1g/dl/jour et la correction progressive des paramètres de l'hémogramme. La correction de la ferritinémie marque la fin du traitement qui dure en moyen 4 mois [113].

Tous les cas de notre série ont été suivis régulièrement en consultation à long terme ; chez 88 % d'entre eux l'évolution a été favorable, avec une normalisation de l'hémogramme au 3<sup>ème</sup> mois du traitement chez 70%. Notre résultat est élevé par rapport à l'étude de M. NGEULO et L. MAHMAL qui rapporte une normalisation de l'hémogramme chez 57,2% de leur patient au bout de 143 jours [120]. Cette différence peut s'expliquer par la bonne compliance au traitement des patients de notre série après disparition des signes physiques.

### 2- Absence d'amélioration :

Devant l'échec d'un traitement martial on doit penser à :

- ✓ La persistance de l'étiologie,
- ✓ Une malabsorption du traitement per os,
- ✓ Une non ou mauvaise observance du traitement.

En plus des causes d'échec au traitement martial déjà cités, il existe une nouvelle entité qui peut expliquer les anémies qui reste réfractaire au traitement martial notamment par voie orale : Ce sont les IRIDA (Iron Refractory Iron Deficiency Anemia) [147] :

IRIDA est une nouvelle entité de découverte récente de fréquence sous-estimée par les cliniciens. Ce type d'anémie résistante au traitement par voie orale est due à une mutation du gène de la matriptase 2 (aussi appelée TMPRSS6) [147]. Cette protéine a pour action physiologique de cliver l'hémojuvéline membranaire (qui joue un rôle essentiel dans l'activation de la voie BMP/SMAD) conduisant à une baisse de synthèse de l'hepcidine. Lorsque la matriptase 2 est mutée, l'hémojuvéline n'est plus clivée et il s'en suit une hyperproduction d'hepcidine, à l'origine d'une anémie qui est alors réfractaire à la supplémentation orale en fer. Selon une étude faite en 2009 sur 3 patients atteints d'une anémie résistante au traitement martial par voie orale [148], d'autres mutations pourraient être impliquées au mécanisme de malabsorption du fer par anomalie du couple hepcidine-ferroportine apportant des diagnostics étiologiques proches de l'IRIDA. En effet, la recherche de la mutation du gène TMPRSS6 s'est avérée négative chez 2 patients ; bien que n'étant pas concluant, les résultats de cette étude semblent montrer que les recherches sur l'hepcidine et ce type d'anémie peuvent apporter des réponses qui pourront améliorer la prise en charge diagnostique et thérapeutique des IRIDA et par la même occasion limiter les dépenses socioéconomiques. Actuellement, le traitement martial par voie intraveineuse proposée de façon précoce et systématique donne une réponse partielle.

Dans 14 cas de notre série, l'évolution n'a pas été favorable avec persistance de la carence martiale. Les causes de cette non amélioration étaient dans la majorité des cas secondaire à une mauvaise observance, ou à une persistance de l'étiologie.

### 3- Récidive :

Concernant la récidive, on a noté 11 % dans notre population au bout de 10 mois en moyenne avec des extrêmes allant de 6-14 mois. Ce résultat est élevé par rapport à l'étude M. NGEULO et L. MAHMAL [120] qui rapporte une récidive chez 2,8% des cas au bout de 11mois en moyenne.

## IX. PREVENTION :

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

- ✓ Les femmes enceintes dès le 4<sup>ème</sup> mois de grossesse ; la supplémentation doit être poursuivi jusqu'à l'accouchement. Si la cure a démarré à la fin de la grossesse, poursuivre le traitement pendant les premiers mois d'allaitement. Si la femme n'a pas bénéficié du fer pendant la grossesse, il faut penser à combler le déficit pendant la période de l'allaitement [149]
- ✓ Les femmes allaitantes comme souligné plus haut.
- ✓ Les nourrissons surtout les prématurés et les jumeaux et les petits enfants :  
Surtout entre 6-30 mois âge ou la prévalence est plus élevée.
- ✓ Les personnes sous régime notamment quand celui-ci est déséquilibré.

Plusieurs stratégies de prévention et de lutte contre l'anémie ferriprive ont été élaborées partout dans le monde et notamment au Maroc :

### 1- Stratégie au Maroc :

#### a) Objectif :

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

but est de pouvoir diminuer d'un tiers le nombre d'anémies ferriprives par rapport à son niveau de 2000 d'ici à 2015 [95].

b) Les moyens :

▼ La supplémentation en fer :

Elle se fait sous forme de sulfate ferreux qui doit couvrir les besoins en fer au sein de la population cible en respectant le seuil de toxicité du fer et en surveillant les effets secondaires. A titre d'exemple chez la femme enceinte les besoins quotidiens sont estimés à 12.5mg de fer absorbable et généralement l'acide folique est associé à cette prescription.

La supplémentation sous forme de comprimés doit être évitée chez les enfants, car elle peut être responsable d'effets indésirables graves. C'est ce qu'à montrer une étude de l'OMS, faite à Zanzibar(Tanzanie), mais aussi au Népal ; ou l'essai, effectué entre des enfants qui prenaient du fer et de l'acide folique, et ceux qui prenaient un placebo, n'a pas montré une différence dans la mortalité et l'incidence des infections courantes chez ces enfants, d'où le choix de l'enrichissement des aliments, qui lui a fait ces preuves dans certains pays comme nous allons le voir [150].

▼ L'enrichissement des aliments :

C'est une stratégie très utilisée au sein des populations, où l'anémie sideropénique est un problème de santé majeur. Son avantage principal est qu'il permet de toucher une large partie de la population et ce, à faible coût. Son inconvénient est que le fer ajouté est soumis aux mêmes limitations de l'absorption que le fer de la ration habituelle : si la ration est à base exclusive de céréales et de légumineuses, le pourcentage d'absorption du fer ajouté est faible sauf pour une forme de fer appelé fer EDTA qui a une réactivité minimale avec l'aliment avec une biodisponibilité maximale.

Cette méthode n'est pas une entreprise facile encore plus dans des pays, comme le Maroc, où la présence de phytanes et de polyphénols dans les céréales (qui sont très

consommés), réduisent l'efficacité des produits d'enrichissement ferreux. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire de recenser les aliments se prêtant mieux à l'enrichissement. Parmi ces aliments les produits céréaliers, les condiments, le sel, le sucre, les boissons, et les aliments des enfants, constituent des véhicules importants.

Cependant l'infrastructure de production et de distribution alimentaire, ainsi que l'application et la supervision des additifs, ne doivent changer ni le goût ni l'apparence des aliments et doivent être biodisponibles. Les additifs, pouvant être utilisés, sont le sulfate ferreux, le citrate ferreux, le chlore ferrique, l'orthophosphate ferrique.

Au Maroc, la forme choisie est le fer élémentaire électrolytique par kilogramme de farine. Ce fer est incorporé à un mélange comprenant les vitamines B1, B2 et acide folique. Cet enrichissement de farine en fer a été réalisé selon un référentiel technique élaboré par un Comité Technique national respectant un processus d'enrichissement aux normes internationales. Cette stratégie constitue aussi un pilier du projet GAIN au Maroc (Global Alliance for Improved Nutrition) depuis 2003, qui soutient également 15 plans nationaux de fortification alimentaire à travers le monde <sup>[151]</sup>. Plusieurs pays ont adopté cette stratégie (tableau 18).

Tableau 18: Pays pratiquant l'enrichissement de la farine par le fer <sup>[152]</sup>

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

✓ La modification des habitudes alimentaires :

Elle consiste à diminuer la consommation de thé, et augmenter la consommation d'aliments riche en acide ascorbique (agrumes, poivrons), un facteur favorisant l'absorption du fer lors des principaux repas. D'autres consistent à éviter la consommation de lait, fromage lors des principaux repas car les aliments riches en protéine empêchent l'absorption du fer alimentaire et thérapeutique.

La consommation de produits à base de céréales plus raffinées est à encourager. Dans ce cas, l'apport des fibres alimentaires essentielles doit être accompli par la consommation de légumes et de fruits frais.

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

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

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

c) Les résultats :

Les résultats de toutes ces mesures préventives, notamment l'enrichissement des aliments, sont visible à long terme et varie selon le contexte économique et social.

Au Maroc, l'enrichissement des aliments semble donner de bons résultats. Selon une étude réalisée entre 2006 et 2008 en quatre étapes au sein d'une population d'âge préscolaire, une diminution de la prévalence de l'anémie a été observée chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. En effet, le premier passage en juin 2006 a noté une prévalence de 47,8% ; au deuxième, celle était de 38,4% (décembre 2006-janvier 2007) ; lors du troisième en décembre 2007, était de 37,5% ; et au dernier passage cette prévalence était de 29,9% [153].

## 2- Stratégies dans le reste du monde :

Aux Etats-Unis, la stratégie s'est basée depuis plus de 50 ans sur l'enrichissement des aliments notamment l'enrichissement ferreux des céréales, de produits de boulangerie et de laits industriels pour les enfants, ce qui a quasiment éliminé le problème de carence en fer [92].

En ce qui concerne la supplémentation orale, elle n'est pas recommandée chez les femmes enceintes non anémiques et les enfants asymptomatiques entre 6-12 mois. Selon l'USPSTF (US Preventive Service Task Force), la supplémentation en fer chez des personnes qui n'ont pas de carence serait responsable d'effets secondaires avec des symptômes gastro intestinaux. Selon cette même source, les bénéfices d'une supplémentation chez les enfants de 6-12mois non anémiés ne sont pas considérables [102].

L'Inde a opté pour l'enrichissement du sel avec succès [153], puisque des résultats intéressants ont été obtenus (amélioration des niveaux d'hémoglobine, et réduction de l'incidence de l'anémie) suite à la consommation, pendant une période de 18 mois, de sel enrichi par un mélange de sulfate de fer, d'acide orthophosphorique et de sulfate acide de Sodium. Toutefois, le prix élevé de ce sel et la difficulté de mettre au point la formulation de l'additif, ont constitué un sérieux obstacle à la réussite totale de ce programme.

Dans les pays de forte endémie palustre, la lutte contre les maladies infectieuses et le paludisme au moyen de moustiquaires imprégnées d'insecticide ; et d'interventions antivectorielles ; ainsi que le traitement des épisodes de paludisme au moyen d'antipaludiques efficaces, sont des éléments cruciaux des soins de santé et, à ce titre, doivent être institués, de même que la promotion de l'allaitement maternel exclusif jusqu'à l'âge de six mois, suivi d'une alimentation de complément de grande qualité [155,156].

Le contrôle des parasitoses est un autre moyen de prévention qui devrait bénéficier en premier lieu aux enfants d'âge préscolaire. Il repose sur le déparasitage

répété par antihelminthiques, et sur la mise en oeuvre d'une série de mesures d'hygiène et d'éducation visant à éviter la réinfestation.

La supplémentation martiale universelle, pour les enfants de moins de deux ans, n'est pas recommandée dans les zones d'endémie palustre. Il se peut cependant que la thérapeutique martiale ait un impact positif important sur la survie de l'enfant, à condition qu'elle soit destinée aux enfants carencés en fer, et que le paludisme et les infections bactériennes à l'origine de ses complications soient correctement traités. Le dépistage préalable de la carence martiale est un élément indispensable de toute intervention de ce type [150].

Dans d'autres pays comme le Brésil et le Sri Lanka, l'enrichissement de farine en fer n'a pas donné de bons résultats après deux ans d'essai. Ceci peut être expliqué par la forme de fer utilisé pour l'enrichissement ou par la faible prévalence de l'anémie, comme c'est le cas au Sri Lanka, ou la faible consommation de farine en ce qui concerne le Brésil [150].

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

# CONCLUSION

L'anémie par carence martiale est une affection très fréquente dans notre contexte avec un impact considérable sur la qualité de vie des patients, elle est fréquemment retrouvée au sein des services de médecine interne, et la cause principale des anémie dans le monde.

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

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

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

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

Le traitement est facile mais long nécessitant une bonne observance, et une prise en charge étiologique pour un bon résultat thérapeutique.

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

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

# RESUME

## RESUME :

Thème : Anémies ferriprives à propos de 120 cas dans un service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

Auteur : NABIL AL-SADDIQ.

Rapporteur : Pr MOHAMMED EL BAAJ.

Introduction : L'anémie ferriprive est due à une carence des réserves en fer de l'organisme. Elle constitue la première cause d'anémie (environ 30 à 50% des cas). Cette carence martiale peut relever d'une insuffisance d'apport, d'une malabsorption digestive, d'une augmentation des besoins, mais surtout des pertes excessives. Si le diagnostic d'anémie par carence martiale reste relativement facile par les examens biologiques actuels, il n'en est pas de même quant au diagnostic étiologique.

Le but de cette étude est d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives des patients ayant présentés une anémie ferriprive, mais surtout de déterminer le profil étiologique de cette anémie dans notre contexte, et les comparer avec les données de la littérature.

Matériel et méthodes : Nous rapportons une étude rétrospective sur 120 cas d'anémie ferriprive, diagnostiqués dans le Service de Médecine Interne à l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès, sur une période de 6 ans allant du Janvier 2010 à Décembre 2015.

Résultats : 120 patients ont été inclus dont L'âge moyen est de 43.61ans avec des extrêmes allant de 13 ans à 80 ans. Les femmes (surtout femmes en période d'activité génitale) sont les plus touchées avec un sexe ratio H/F de 0,54. Les signes de la carence martiale sont eux dominés par des cheveux secs et cassants (21%), suivie par une sécheresse cutanée (15 %) et les angles striés (10%). L'analyse de l'hémogramme a objectivé une anémie (taux moyen d'hémoglobine de 8,04 g/dl) microcytaire (VGM moyen de 67,6fl) et hypochrome (les taux moyens de CCMH est de 27,4 g/dl) dans 95%

des cas. Le diagnostic de la carence martiale a fait appel au dosage de la ferritinémie qui était été effondré dans 90 % des cas. Chez les femmes en période d'activité génitale, les causes gynécologiques sont les plus fréquentes soit 36% des étiologies essentiellement les ménorragies fonctionnelles. Alors que chez les hommes et les femmes ménopausées, les saignements d'origine digestive sont souvent en cause (48 % des étiologies). Le traitement martial a été administré par voie orale chez la majorité des patients permettant la correction de la carence dans 88% des cas. Le recours à une transfusion en culot globulaire chez 6,6 % des cas pour anémie mal tolérée. Un traitement étiologique de l'anémie est associé dans 77,5% des cas.

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

## ABSTRAT :

Theme: Iron deficiency anemia, about 120 cases in a department of internal medicine in the military hospital Moulay Ismail of Meknes.

Author: NABIL AL-SADDIQ.

Rapporteur: Prof. MOHAMMED EL BAAJ.

Introduction: Iron deficiency anemia is due to a deficiency of iron stores in the body. It is the leading cause of anemia (about 30-50% of cases). This iron deficiency may be due to inadequate intake, digestive malabsorption, increased needs, especially excessive losses. Although the diagnosis of iron-deficiency anemia remains relatively easy thanks to biological lab tests, it is not so with the etiological diagnosis.

The purpose of this work is to study the epidemiological, clinical, biological, therapeutic and evolutionary characteristics of patients who have a clinical analysis, but above all to determine the etiological profile of this anemia in our context and to compare it with the available medical literature.

Material and methods: We have a retrospective study of 120 cases of iron deficiency anemia diagnosed at Department of Internal Medicine in the Military Hospital Moulay Ismail of Meknès over a period of 6 years from January 2010 to December 2015.

Results: 120 patients were included with an average age of 43,61 years and with extremes ranging from 13 years to 80 years. Women (mainly women in genital activity period) are the most affected with a sex ratio H / F of 0.54. The anemic syndrome, that was the main reason for consultation, was dominated by asthenia (84%) and cutaneous pallor (74.1%). The signs of iron deficiency are dominated by dry and breaking hair (21%), followed by cutaneous dryness (15%) and ridged nails (10%). The analysis of the hemogram showed an anemia (average rate of hemoglobin is 8.04 g / dl) microcytic (average rate of VGM is 67.6fl) and hypochrome (average rate of CCMH is 27.4 g / dl ) in 95% of cases. The diagnosis of iron deficiency depended on the the value of ferritin

that was low in 90% of the cases. Concerning women in periods of genital activity, gynecological causes are the most frequent, indeed, 36% of the causes were due to functional menorrhagia. While in men and menopausal women, digestive bleeding is often the cause (48% of etiologies). The martial treatment was administered per os to the majority of patients allowing the correction of the deficiency in 88% of the cases. The use of red blood cell transfusion in 6.6% of cases for poorly tolerated anemia. The treatment of the etiology of anemia is associated in 77,5% of cases.

Conclusion: This study allows us to understand that women in periods of genital activity remain the population at risk for iron deficiency anemia. This insists on the necessity of reinforcement of health program for mother and child, and the strategy of food fortification by large consummation of iron.

## ملخص:

موضوع: فو دم نقص الحديد، ولادة حول 120 حالة في قسم الطلباط ني في المستشفى العدكي مولني ليماء علي بمك نلس.

الكاتب: زبلي لصديق.

المقرر: الروفور محملا بعاج.

المقدمة:

ي ذتج فو دم نقص الحديد عن نقص مخزون الحديد في الجسم ويعتو المديب الوئبي لفو الدم (حوالي 30-50% من الحالات) به ذال نقص يمكن أن يتو تب عن نقص الحديد فلي نطلام ذاللي تبغ، سوء لم تصطل الحديد وياذ لاد تياجات، و خصوصا فقدان الدم ذا كان من المدي تشخيص فو دم نقص الحديد عن طريق الفحوصات المخوية الحالية، ليس هو الامونفد بمال نسبة لتشخيص سبب المرض.

الهدف من هذ الورلة هو تحديد الضاطل بائية، المروية الميولوجية، الملاجية والتطورية لغضى فو الدم نقص الحديد ولكن بالخصوص تحديد العولل لسبب لتي ذال المرض من داخل وسدت نالصحية ومقر الذات تائج مع ورلمات سدجلة مدبقا.

طرقهم واد الدراسة:

لقلأجود نالورلة تعادية ل 120 مريض بقم الطلباط ني في المستشفى العدكيك نلس، على مدى سنتد فوات (من ي نلر 2010 إلى ديمو 2015).

نتائج الدراسة:

قم نلإجراج 120 مريض بلغ متوسطاً عملهم 43.61 ذة، وتو لوج ما بين 13 علما إلى 80 علماو تعلا نساء ( خصوصا في مرحلة الخصوبة 15-50 ذة) الشويدة الأكثر عضة، حيث تمثل نلأج نسال ذكرا لا نك 0.54 تبعتو ملازمة الا نيميا المديب الوئبي لاد تشل لطيبيو، الم تجلية بالخصوص في الاعياء (84%) والشوب الجلي (74.1%). لما أعض نقص الحديد الأكثر تدجلا فتمثل في جففو ساقط الشجو (21%)، جففا لجلد (15%)، ثم تذدد وتكو الاظاف (10%). أوزالعد الدمبي الشلل نقصان في نديلا بيوغلو بيرال (نديلة المتوسطة 8.04 غ/ل)، مع نقصان في نديلة الحجم المتوسطي للكريات الحواء (نديلة المتوسطة 67.6 في) نقصان في نديلة متوسط تركل بيوجولو بين في الكرية الحوا ل (نديلة المتوسطة 27.4 غ/ل)، في 95% من الحالات. كما أوزت تحالي مخزون الحديد نخفض في نديلا فويتين في 90% من الحالات. تمثلت أهم لذب فو الدم ع نال نساء في مرحلة الخصوبة في وفالاج هلا ت نلدي (36% من الأذب)، وبالخصوص عولة الطمنا وظيفية. لبللا نديلة لولجال نساء في مرحلة مبعلا نقطاع الطغ في تجلي المديب الوئبي في وفالاج هلال هيمي (48% من الأذب). تم علاج

هذا المرض، في أغلب الحالات، عطاء مركبات الحديد عن طريق الفم، كنت من تصحج نقص الحديد في 88% من الحالات. وفي 6.6% من الحالات، تم حقن الكريات الحواء بسبب فقر دم حاد. كما تم علاج سبب نقص الحديد في 77% من الحالات.

#### الخلاصة:

تعتبر النساء في مرحلة الخصوبة الشريجة الأكثر إصابة بفقر الدم بنقص الحديد، مما يدل على تخا ندادا بروتين و لو قايمة من هذا المرض بتغزو طسافة الحديد لأم نية الأكتلدة ت لكا.

# BIBLIOGRAPHIE

- [1] McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr.* 2009 Apr; 12(4):444-54.
- [2] Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L, [Iron deficiency anaemia \[archive\]](#), *Lancet*, 2016;387:907-916
- [3] Andrews NC. Iron metabolism: iron deficiency and iron overload. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2000 ; 1 : 75-98.
- [4] Alaoui Larbi  
Prévenir la carence en fer au Maroc  
Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTTA n° 131 page 1-4. Aout 2005.
- [5] Lentner C. Tables scientifiques Geigy. Bâle : éditions Ciba-Geigy, 1981
- [6] Beaumont C et Girot R. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie,13-000-P-20, 2000, 14 p.*
- [7] Dupin H. Apports nutritionnels conseillés pour la population française. Rapport du centre national de coordination des études et recherches sur l'alimentation (CNERNA).  
Paris : éditions techniques et Documentation Lavoisier, 1992
- [8] Le fer dans l'alimentation du nourrisson. Société française de pédiatrie. Comité de nutrition. *Arch Fr Pédiatr* 1980 ; 37 : 337-343
- [9] 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.

- [10] 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.
- [11] Andrews NC. The iron transporter DMT1. *Int J Biochem Cell Biol* 1999;31(10):991-4.
- [12] 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.
- [13] Goro Kikuchi, Tadashi Yoshida et Masato Noguchi, « Heme oxygenase and heme degradation », *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 338, no 1, 9 décembre 2005, p. 558-567 (PMID 16115609, DOI 10.1016/j.bbrc.2005.08.020, lire en ligne [archive])
- [14] Stefan W. Ryter, Jawed Alam et Augustine M. K. Choi, « Heme Oxygenase-1/Carbon Monoxide: From Basic Science to Therapeutic Applications », *Physiological Reviews*, vol. 86, no 2, 1er avril 2006, p. 583-650 (DOI 10.1152/physrev.00011.2005, lire en ligne [archive])
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of nontransferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 2000;23(3):185-92.

- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] Forejtnikova H, Vieillevoys 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.
- [21] 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.
- [22] Lambe T, Simpson RJ, Dawson S, Bouriez-Jones T, Crockford TL, Lephherd M, et al. Identification of a Steap3 endosomal targeting motif essential for normal iron metabolism. *Blood* 2009;113(8):1805-8.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.

- [26] 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.
- [27] Shi H, Bencze KZ, Stemmler TL, Philpott CC. A cytosolic iron chaperone that delivers iron to ferritin. *Science* 2008;320(5880):1207-10.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] Aisen P, Listowsky I. Iron transport and storage proteins. *Annu Rev Biochem* 1980;49:357-93.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 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.

- [35] Pietrangelo A. The ferroportin disease. *Blood Cells Mol Dis* 2004;32(1):131-8.
- [36] 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.
- [37] Kaplan J, O'Halloran TV. Iron metabolism in eukaryotes: Mars and Venus at it again [comment]. *Science* 1996;271(5255):1510-2.
- [38] 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.
- [39] Girelli D, Corrocher R, Bisceglia L, Olivieri O, DeFranceschi L et al. Molecular basis for the recently described hereditary hyperferritinemia-cataract syndrome: a mutation in the iron-responsive element of ferritin L-subunit gene (the « Verona mutation »). *Blood* 1995 ; 86 : 4050-4053
- [40] Gitlin JD. Aceruloplasminemia. *Pediatr Res* 1998 ; 44 : 271-276
- [41] Ganz T. Heparin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:171-82.
- [42] 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.
- [43] De Domenico I, Lo E, Ward DM, et al. Heparin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:3800-5.
- [44] Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G, Lichtenstein A, Ganz T. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood* 2003;101(7):2461-3.
- [45] Ganz T, Nemeth E. Iron sequestration and anemia of inflammation. *Semin Hematol* 2009;46(4):387-93.

- [46] Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B, Kahn A, et al. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 (USF2) knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(15):8780-5.
- [47] Loréal O, Gosriwatana I, Guyader D, Porter J, Brissot P, Hider RC. Determination of non-transferrin-bound iron in genetic hemochromatosis using a new HPLC-based method. *J Hepatol* 2000;32(5):727-33.
- [48] Gehrke SG, Kulaksiz H, Herrmann T, Riedel HD, Bents K, Veltkamp C, et al. Expression of hepcidin in hereditary hemochromatosis: evidence for a regulation in response to serum transferrin saturation and non-transferrin-bound iron. *Blood* 2003;102(1):371-6.
- [49] Bridle KR, Frazer DM, Wilkins SJ, Dixon JL, Purdie DM, Crawford DH, et al. Disrupted hepcidin regulation in HFE-associated haemochromatosis and the liver as a regulator of body iron homeostasis. *Lancet* 2003;361(9358):669-73.
- [50] Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* 2011;62:347-60.
- [51] Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B, Brissot P, et al. A new mouse liver-specific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem* 2001;276:7811-9.
- [52] Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003;102:783-8.
- [53] 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(5):531-9.
- [54] Muckenthaler MU. Fine tuning of hepcidin expression by positive and negative regulators. *Cell Metab* 2008;8(1):1-3.

- [55] 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(4):478-81.
- [56] Truksa J, Lee P, Beutler E. Two BMP responsive elements, STAT, and bZIP/HNF4/COUP motifs of the hepcidin promoter are critical for BMP, SMAD1, and HJV responsiveness. *Blood* 2009;113(3):688-95.
- [57] Fatih N, Camberlein E, Island ML, Corlu A, Abgueguen E, Detivaud L, et al. Natural and synthetic STAT3 inhibitors reduce hepcidin expression in differentiated mouse hepatocytes expressing the active phosphorylated STAT3 form. *J Mol Med (Berl)* 2010;88(5):477-86.
- [58] Hentze MW, Muckenthaler MU, Galy B, Camaschella C. Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell* 2010;142(1):24-38.
- [59] Kautz L, Meynard D, Besson-Fournier C, Darnaud V, Al Saati T, Coppin H, et al. BMP/Smad signaling is not enhanced in Hfe-deficient mice despite increased Bmp6 expression. *Blood* 2009;114(12):2515-20.
- [60] Papanikolaou G, Samuels ME, Ludwig EH, MacDonald ML, Franchini PL, Dube MP, et al. Mutations in HFE2 cause iron overload in chromosome 1q-linked juvenile hemochromatosis. *Nat Genet* 2004;36(1):77-82.
- [61] Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, et al. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000;25(1):14-5.
- [62] Roetto A, Camaschella C. New insights into iron homeostasis through the study of non-HFE hereditary haemochromatosis. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18(2):235-50.

- [63] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK et al. IL-6 mediates hypoferraemia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 2004;113(9):1271-6.
- [64] Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, Garuti C, Rump A, Corradini E, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin in vivo. *Gastroenterology* 2007;132(1):294-300.
- [65] Verga Falzacappa MV, Vujic Spasic M, Kessler R, Stolte J, Hentze MW, Muckenthaler MU. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation. *Blood* 2007;109(1):353-8.
- [66] Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood* 2006;108(9):3204-9.
- [67] Ganz T. Hepcidin and iron regulation, 10 years later. *Blood* 2011;117(17):4425-33.
- [68] Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S. Hepcidin, a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis* 2002;29(3):327-35.
- [69] Peyssonnaud C, Zinkernagel A S, Schuepbach RA, Rankin E, Vaulont S, Haase VH, et al. Regulation of iron homeostasis by the hypoxia-inducible transcription factors (HIFs). *J Clin Invest* 2007;117(7): 1926-32.
- [70] 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(9):1096-101.
- [71] Velasco G, Cal S, Quesada V, Sanchez LM, Lopez-Otin C. Matriptase-2, a membrane-bound mosaic serine proteinase predominantly expressed in human liver and showing degrading activity against extracellular matrix proteins. *J Biol Chem* 2002;277: 37637-46.

- [72] Du X, She E, Gelbart T, Truksa J, Lee P, Xia Y, et al. The serine protease TMPRSS6 is required to sense iron deficiency. *Science* 2008;320: 1088-92.
- [73] Ohgami RS, Campagna DR, Antiochos B, Wood EB, Sharp JJ, Barker JE, et al. nm1054: a spontaneous, recessive, hypochromic, microcytic anemia mutation in the mouse. *Blood* 2005;106:3625-31.
- [74] Fleming MD, Trenor CC 3rd, Su MA, Foerzler D, Beier DR, Dietrich WF, et al. Microcytic anaemia mice have a mutation in Nramp2, a candidate iron transporter gene. *Nat Genet* 1997;16:383-6.
- [75] Lim JE, Jin O, Bennett C, Morgan K, Wang F, Trenor CC 3rd, et al. A mutation in Sec15l1 causes anemia in hemoglobin deficit (hbd) mice. *Nat Genet* 2005;37:1270-3.
- [76] Furuyama K, Kaneko K, Vargas PD. Heme as a magnificent molecule with multiple missions: heme determines its own fate and governs cellular homeostasis. *Tohoku J Exp Med* 2007;213:1-6.
- [77] 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.
- [78] Wajcman H, Leroux A. Méthémoglobinémies et sulfhémoglobinémies. *Encycl Med Chir (Elsevier SAS, Paris), Hématologie*, 13-007-D-10, 1998: 8p.
- [79] Monod J, Wyman J, Changeux JP. On the nature of allosteric transitions: a plausible model. *J Mol Biol* 1965;12:88- 118.
- [80] Perutz MF. Stereochemistry of cooperative effects in haemoglobin. Haem-haem interaction and the problem of allostery. The Bohr effect and combination with organic phosphates. *Nature* 1970;228:726-39.

- [81] Perutz MF. Molecular anatomy, physiology and pathology of hemoglobin. In: Stamatoyannopoulos G, Nienhuis AW, Leder P, Majerus PW, editors. The molecular basis of blood diseases. Philadelphia: WB Saunders; 1987. p. 127.
- [82] © 2015 Vifor Pharma: métabolisme du fer , [www.ironatlas.com](http://www.ironatlas.com)
- [83] Beaumont C., Girot R. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-000-P-20, 2010.
- [84] Stein, J. et al. (2010) Diagnosis and management of iron deficiency anemia in patients with IBD. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol. doi:10.1038/nrgastro.2010.151
- [85] H. Wajcman, Hémoglobines : structure et fonction, EMC-Hématologie 2 (2005) 145–157 Inserm U468, hôpital Henri-Mondor, 51, avenue du Maréchal-De-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France,
- [86] Assessing the iron status of populations: report of a joint World Health Organization/ Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 2007.  
([http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9789241596107.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf), consulté 7 juin 2011).
- [87] Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. Geneva, World Health Organization, 1968. (WHO Technical Report Series, No. 405).  
([http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_405.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405.pdf), consulté 7 juin 2011).
- [88] Preventing and controlling anaemia through primary health care: a guide for health administrators and programme managers. Geneva, World Health Organization, Geneva, 1989.  
([http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/9241542497.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9241542497.pdf), consulté 7 juin 2011).

- [89] The management of nutrition in major emergencies. Geneva, World Health Organization, 2000.  
(<http://whqlibdoc.who.int/publications/2000/9241545208.pdf>, consulté 7 juin 2011).
- [90] World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. Assessing the iron status of populations. 2nd ed. Geneva: WHO; 2004.
- [91] World Health Organization. Iron deficiency anaemia. Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. Geneva: WHO; 2001.
- [92] Dillon, J C.  
Prévention de la carence et des anémies ferriprives en milieu tropical.  
Med Trop .2000 .60 page 83-9.
- [93] Profil étiologique des anémies ferriprives dans un service de médecine interne : à propos de 187 cas T. Ben Salem, A. Laanani , A. El Ouni , F. Said ,A. Hamzaoui , M. Khanfir , M. Lamloum ,I. Ben Ghorbel , M.H. Houman .Service de médecine interne, hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie.
- [94] Anémie en milieu hospitalier Marocain:Typologie et influences des facteurs sociodémographiques sur son incidence .M. El Hioui<sup>1</sup>, A. O. T. Ahami<sup>1</sup>, Y. Aboussaleh<sup>1</sup>, J. D. Lemrini<sup>2</sup>, H. Loutfi<sup>3</sup>.
- [95] Alaoui Larbi. Prévenir la carence en fer au Maroc  
Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTTA n° 131 page 1-4. Aout 2005.
- [96] Eris William Camille Nacoulma, Jean Sakande, Alian Ouermi, Tiano Herve.  
Etiologies des anémies ferriprives dans le service de médecine interne du CHU Yalgado Ouedraogo.  
Cahiers santé volume 18 N°4 octobre-novembre-décembre 2008.

- [97] Patrick Kolsteren, Mohamed Chiheb, Ben Rayana , Pierre Lefevre ,Tahar Gharbi Sonia Khorof- Et Al.  
Approche causale de l'anémie par carence en fer.  
CIHEAM options méditerranéenne n°41, 2002.
- [98] Ministère De La Santé-Cameroun, Unicef, Oms, Helen Keller International  
Kit Nutrition Cameroun 2004. Disponible sur < [www.unicef.org/wcaro](http://www.unicef.org/wcaro)> (Consulté le 22.12.2010).
- [99] Ministère de la Santé et de Prévention contre La Malnutrition du Sénégal  
Sécurité alimentaire 2004. Disponible sur [www.cim.sn/partenairedeveloppement](http://www.cim.sn/partenairedeveloppement)  
(consulté le 18.12.2010)
- [100] Staubli Asobayire F, Adou P, Davidsson L.  
Prevalence of iron deficiency, with and without concurrent anemia, in population groups with high prevalence of malaria and other infections: a study in Côte d'Ivoire. Am J Clin Nutr 2001;74 776-782., 2001.
- [101] The Micronutrient Initiative.  
Indian micronutrient national investment plan 2007/2011, page 16-20.
- [102] From The Centers For Disease Control And Prevention.  
Iron deficiency 1999/2000.  
Jama 2002 288: page 2114-2116.
- [103] Diagne A, L Fall, N Diagne Guèye, I Démé Ly, P Lopez Sall, C E Faye et al.  
Anémie hypochrome microcytaire en pédiatrie: fréquence et réponse au traitement martial. Etude chez les enfants suivis en ambulatoire au centre hospitalier national d'enfants Dakar  
Journal de pédiatrie et puériculture 23 page 119-124, 2010.

[104] Elvire Mervoyer

Examen Clinique

Université Virtuelle francophone, 2009. Disponible sur < [www.if2.cuni.cz](http://www.if2.cuni.cz) > (consulté le 14.01.2011).

[105] Dommergues J P.

Les anémies nutritionnelles de l'enfant.

Documents scientifiques Guigoz, 1993 ; 134 : 20-30.

[106] Davidsson L, Cook J D, Hurrell Rf, Asobayire Fs.

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

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

[107] Bauduer F.

Anémies par trouble du métabolisme du fer.

EMC 13-006-D-50, 2009.

[108] Balthazar Faustin PN. Mégalo blastose médullaire par carence en acide folique et / ou en vitamine B 12 : à propos de 54 obs à HPD .Thèse médecine, Dakar, 2000, n° 24.

[109] Examens du métabolisme du fer dans les carences HAS mars 2011.

[110] Besoins en vitamine A, fer, acide folique et vitamine B12. Rapport d'une consultation conjointe d'experts FAO/OMS sur la nutrition. Collection FAO : Alimentation et nutrition n° 23. Rome, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, 1988.

[111] De Maeyer EM et al. Prévenir et combattre l'anémie ferriprive dans le cadre des soins de santé primaires : guide à l'usage des administrateurs de la santé et des responsables de programme. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 1989.

- [112] Anémies par trouble du métabolisme du fer.  
EMC 13-006-D-50, 2009.
- [113] Espanel C, Kafando E, Herault B, Petit A, Herault O.  
Anémies ferriprives: Signes d'appel, diagnostic et prise en charge  
Transfusion clinique et biologique 2007 vol 14(1) page 21-24.
- [114] «Hématologie» Pr D. BORDESSOULE 2005-2006.
- [115] Birgegård G, Aapro MS, Bokemeyer C, Dicato M, Drings P, Hornedo J,
- [116] Société Française D'hematologie Hémogramme: Indications et interprétation,  
TICEM – UMFMAJ : 05/200
- [117] Daniel Lorguiescu  
Stomatologie  
Disponible sur <[vulgarismédical.com/image/stomatologie-2/perleche](http://vulgarismédical.com/image/stomatologie-2/perleche)>
- [118] Provand D  
Mechanims and management of deficiency anaemia.  
Br J Haematol 199,105:page 19-26, 1999.
- [119] Lee GR. Iron deficiency and iron-deficiency anemia. In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's clinical hematology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 979-1010.
- [120] A. NGEULEU, L. MAHMAL  
Service d'hématologie, Hôpital Ibn Tofail, CHU Mohammed VI Marrakech.
- [121] Valensi F  
Morphologie des cellules sanguines normales  
EMC 13-000-A-15, 2005.
- [122] Provand D  
Mechanims and management of deficiency anaemia.  
Br J Haematol 199,105:page 19-26, 1999.

- [123] Hallberg L, Bengtsson C, Lapidus L, Lindstedt G, Lundberg PA, Hulthen L. Screening for iron deficiency: an analysis based on bone marrow examinations and serum ferritin determinations in a population sample of women. *Br J Haematol* 1993;85:787-98.
- [124] McCormick L, Stott DJ. Anaemia in elderly patients. *Clin Med* 2007;7:501-4.
- [125] Espanel C, Kafando E, Herault B, Petit A, Herault O.  
Anémies ferriprives: Signes d'appel, diagnostic et prise en charge  
*Transfusion clinique et biologique* 2007 vol 14(1) page 21-24.
- [126] Laboratoire Cerba.  
Guides des analyses spécialisées.  
Elsevier mason edition 2007,n°5 page 443.
- [127] Beguin Y. The soluble transferrin receptor: biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis. *Haematologica* 1992;77:1-0.
- [128] Ferguson BJ, Skikne BS, Simpson KM, Baynes RD, Cook JD. Serum transferrin receptor distinguishes the anemia of chronic disease from iron deficiency anemia. *J Lab Clin Med* 1992;119:385-90.
- [129] Skikne B.S., Flowers C.H. And J.D. Cook.  
Serum transferrin receptor a quantitative measure of tissue iron deficiency.  
*Blood* 75page 1870-1876, 1990.
- [130] Ruivard M., Boursiac M., Mareynat G., Sapin A. F., Gerbaud L., Derumeaux H et al.  
Diagnostic da la carence en fer: Evaluation du rapport récepteur soluble de la transferrine/ferritine  
*La revue de médecine interne* vol 21 n°10 page 837-843,oct 2000.

[131] Punnonen K., Irjala K. And Rajamaki A.

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

Blood 89:page 1052-1057, 1997.

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

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

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

[133] D'après une communication de F. Wolff (Hôpital Erasme, Bruxelles).

1res Journées de biologie clinique de la Corata – Nancy –  
Septembre 2012.

[134] Gale E, Torrence J, Bothwell TH. The quantitative estimation of iron stores in human bone marrow. J Clin Invest 1963;42:1076-81.

[135] Means RT. The anemia of chronic disorders.

In: Lee GR, Foerster J, Lukens J, Paraskevas F, Greer JP, Rodgers GM, editors. Wintrobe's Clinical Hematology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1998. p. 1011-21.

[136] Lee Gb, Foerster J, Lukens J, Parackevas F, Greer Jp, Rodgers Gm Editors, Rt. Means, The anemia of chronic disorders in wintrobe's clinical hematology. Baltimore williams and wilkins page 1011-1021, 1998.

[137] M De Montalembert

Syndromes thalassémiques.

EMC13-006-D-17, 2002

[138] Mark Worwood, Victor Hoffbrand

Iron deficiency and disorders of haem synthesis

Post graduate hematology page 35. Blackwell publishing, 2005.

- [139] Green BT, Rockey DC. Gastrointestinal endoscopic evaluation of premenopausal women with iron deficiency anemia. *J Clin Gastroenterol*. 2004;38:104-9.
- [140] Gosselin J.Y., Delage J.M., Pomerleau G.  
Syndrome de Lasthénie de Ferjol : approche psychopathologique.  
*Canad Psychiat Ass J* 13 : 547-551.
- [141] Thomas F.B, Falko J M., Zuckerman R.  
Inhibition of intestinal iron absorption by landry starch  
*Gastroenterology* 1976,71(6) page 1028-1032
- [142] Strobel M  
Géophagie.  
IFMT York university geography research projet, 2003.
- [143] Krantz SB. Pathogenesis and treatment of the anemia of chronic disease. *Am J Med Sci* 1994;307:353-9.
- [143] Carter D, Maor Y, Bar-Meir S et al. Prevalence and predictive signs for gastrointestinal lesions in premenopausal women with iron deficiency anemia. *Dig Dis Sci*. 2008;53:3138-44.
- [144] Finberg Ke, Huney Mm, Campagna Dr.  
Mutation in Tmprss6 cause of Iron Resistant Iron Deficiency Anemia.  
*Nat Genet* 2008,40:569-571, 2008.
- [145] Le Lostec Z, Kannengiesser C., Gury B, Frenkiel N., Grandchamp B., Veyssier B.  
Anémie par carence en fer résistant au traitement par voie orale: L'ère des mutations des gènes régulateurs de l'hepcidine.  
*Revue de la médecine interne* 30(2009) S36-S76.
- [146] Shuquin xia, Shiyong yu  
Ferrous sulfate liposomes: Preparation stability and application in fluid milk  
*Food research international* 2005 38: 289-296

[147] Roodenburg Ajc.

Iron supplementation during pregnancy.

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

[148] Allen L, Black R E, Brandes N, Brittenham G, Chazot G.

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

[149] Quentin J.

International activities on food fortification.

Presentation to NFA Georgia july 2005.

[150] Alfred Soommer, Ricardo Uauy.

Mandatory food enrichment special issue.

Nutriview. ed. REI 51224 Dormach. Switzerland 2000.

[151] El Hamdouchi A, El Kari K, Rjimati L, El Halaoui N, El Mzebri M, Aguenau H et al

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

La revue de la santé de la Méditerranée, 2010.

[152] Working Group on Fortification of Salt With Iron.

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

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

[153] Organisation Mondiale De La Sante.

Guiding principles for complementary feeding of the breastfed child.

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

[154] World Health Organization, United Nation Children's Fund

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

Genève : Organisation mondiale de la santé, 2006.

[155] Socie G, Peffault Dela Tour, Mary J-Y

Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

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

[156] Jean Christophe Saurin

Exploration d'une anémie ferriprive Presse Med mai 2010 39 : page 794-798.

[157] L'anémie ferriprive un symptôme fréquent en médecine interne aux étiologies

variées : étude de 100 cas E. Gharbi , S. Bellakhal \*, S. Ouertani , R. Bourguiba , A.

Souissi ,

T. Jomni , M.H. Dougoui. Médecine interne, hôpital des FSI La Marsa, Tunis, Tunisie