

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou**



Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques  
Département de Biochimie-Microbiologie

## **Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER  
en sciences alimentaires

Option : Biochimie de la nutrition

## **Thème**

# **L'impact de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte**

Présenté par : Melle SAID LHADJ Amel

Soutenue le **30 juin 2024**, devant le jury composé de :

Présidente : Mme Zennia

Examineur : Mme Bedouhane

Promotrice : Mme ALmi Dalila

**2023/2024**

# *Remerciement*

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude à mon encadreur de mémoire, madame Almi, pour son encadrement, sa patience et sa confiance tout au long de ce travail de recherche. Ses précieux conseils, son expertise et son soutien inébranlable ont été d'une aide inestimable et ont grandement contribué à l'aboutissement de ce projet.

Mes remerciements vont également à l'ensemble des professeurs du département de biochimie –microbiologie de l'Université de Mouloud Mammerie , pour leur enseignement de qualité et les connaissances qu'ils m'ont transmises durant mes années d'études. Leur passion et leur dévouement pour la recherche m'ont inspiré et motivé à poursuivre mes propres questionnements scientifiques.

Merci également aux membres du jury pour avoir accepté de faire partie du jury. Leurs remarques et suggestions ont été précieuses et m'ont permis d'en améliorer la qualité.

Je ne saurais oublier ma famille, mes parents ; mes sœurs et mon unique frère, pour leur soutien indéfectible et pour avoir toujours cru en moi. Leurs encouragements ont été mon refuge et ma motivation durant tout le parcours académique.

Enfin, je tiens à remercier toutes les personnes qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation de ce mémoire. Que ce soit à travers des discussions enrichissantes, des conseils ou simplement par leur présence, leur contribution a été précieuse.

Ce mémoire est le fruit d'un travail collectif autant que personnel, et je suis profondément reconnaissante envers tous ceux qui m'ont accompagné.

*Merci.*

# *Dédicace*

Je dédie ce travail

A ma mère

Nul mot ne préviendra jamais à exprimer tout l'amour que je te porte. Ton amour, ta patience, ton encouragement et tes prières ont été pour moi le gage de la réussite. Que dieu te bénisse et t'alloue bonne santé, bonheur et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler

A mon très cher père

Signe de fierté et d'honneur. Ce travail est le tien.

A mon unique frère et mes sœurs

Vous êtes ce que j'ai de plus précieux dans la vie pour l'amour que vous porte et en témoignage de mon éternel dévouement. Je vous dédie ce travail avec tous mes souhaits de réussite et de bonheur.

A ma petite nièce

Avoir une nièce est le plus beau cadeau. Tes petites mains, ton envie de parcourir le monde, ton enthousiasme, tes sourires, tes yeux brillants sont incomparables. Tu as apporté beaucoup de bonheur à notre famille

A mes amies

Ania, Lydia, Lamia, Tina, thanina, sekoura, Djoho.

*Amel*

## Liste des abréviations

---

**AA** : Acide aminé  
**ABC-transporteur** : Transporteurs à ATP Binding Cassette  
**ADN** : Acide désoxyribonucléique  
**ARNm** : Acide Ribonucléique messenger  
**CCMH** : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine  
**CNGOF** : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français  
**CO** : Monoxyde de Carbone  
**CO<sub>2</sub>** : Dioxyde de Carbone  
**CRP** : Protéine C Réactive  
**CS** : Coefficient de Saturation de la transferrine  
**CTF** : Capacité Totale de Fixation en fer  
**Dcyt B** : Duodenal Cytochrome B  
**DMT** : Divalent Metaltransporter  
**DMT1** : Divalent Metal transporter 1  
**DNase I** : Désoxyribonucléase I  
**FPN** : Ferroportine  
**G/dl** : Gramme par décilitre  
**GR** : Globule rouge.  
**H<sup>+</sup> ATPase** : Proton ATPase  
**HAMP** : humanantimicrobial peptide  
**HAS** : Haute Autorité de Santé  
**Hb** : Hémoglobine  
**HCT** : Hématocrite  
**HIF** : Facteur Induit par l'Hypoxie  
**HO-1**: Hème Oxygénase 1  
**IMC** : Indice de masse corporelle  
**IRE** : Iron Responsive Element  
**IRIDA**: Iron-refractory iron deficiency anemia  
**IRP**: IronRegulatoryProteins  
**kDa** :Kilodalton  
**LCR**: Locus Control Région.  
**LPI** : Labile plasma iron  
**mPa.s** : MilliPascal.seconde  
**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate  
**NFS** : Numération Formule Sanguine.  
**Nramp2** : Natural ResistanceAssociated Macrophage Protein 2  
**NTBI** : non transferrinboundiron  
**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé  
**P IX** : protoporphyrine IX  
**PLT** : Plaquettes  
**RsTf** : Récepteurs soluble de la transferrine  
**RTf** : Récepteur de la Transferrine  
**SRH** : Système réticulo-histiocytaire  
**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine :  
**Tf** : Transferrine  
**TIBC** : Total iron-bindingcapacity (La capacité totale de fixation en fer).  
**VGM** : Volume Globulaire Moyen.

## Liste des figures

---

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Figure 1</b>	Les constituants sanguins	<b>3</b>
<b>Figure 2</b>	(A)Des érythrocytes dans le sang et(B) la structure d'hémoglobine.	<b>4</b>
<b>Figure 3</b>	Apparence physique du divers type de globules blancs	<b>6</b>
<b>Figure 4</b>	Les morphologies des monocytes	<b>7</b>
<b>Figure 5</b>	Les plaquettes sanguines	<b>9</b>
<b>Figure 6</b>	Le mécanisme de l'absorption intestinale du fer selon Zimmernann	<b>13</b>
<b>Figure 7</b>	Les 4 formes de la transferrine (à gauche) et le récepteur de la transferrine (à droite) (BRIAND et OLIVIER, 2015).	<b>14</b>
<b>Figure 8</b>	Représentation du récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire (RYMER, 1996).	<b>15</b>
<b>Figure 9</b>	Érythrophagocytose et recyclage du fer (PIETRANGELO, 2004).	<b>17</b>
<b>Figure 10</b>	Schéma de la molécule de ferritine (VALDIGUIE, 2000).	<b>18</b>
<b>Figure 11</b>	Boucle de régulation de la production hépatique d'hepcidine et de la quantité de fer circulante (VAULONT, 2006).	<b>20</b>
<b>Figure 12</b>	Homéostasie du fer (BEAUMONT et KARIM, 2013).	<b>20</b>
<b>Figure13</b>	Diagramme des différents bilans martiaux en fonctions de l'état physiopathologique	<b>25</b>
<b>Figure 14</b>	L'hémogramme	<b>26</b>
<b>Figure 15</b>	Prévalence de l'anémie par groupe d'âge dans les pays industrialisés et endéveloppement, 1998	<b>27</b>
<b>Figure 16</b>	Différentes étiologies de la carence martiale et de l'anémie gravidique(MPAWENIMANA, 2010).	<b>30</b>

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau I</b>	Les cinq types de leucocytes dans le sang	<b>5</b>
<b>Tableau II</b>	La durée de vie des leucocytes	<b>9</b>
<b>Tableau III</b>	Les besoins moyens en fer aux différents (DILLON, 2000).	<b>10</b>
<b>Tableau IV</b>	Les aliments riches en fer (BENBACHIR et NAAS, 2017).	<b>11</b>
<b>Tableau V</b>	La répartition de fer dans l'organisme (BEUDEUX et DURAND, 2011).	<b>11</b>
<b>Tableau VI</b>	Le volume sanguin durant la grossesse (LANSAC et MGNIN, 2008).	<b>21</b>
<b>Tableau VII</b>	Les besoins en fer au cours de la grossesse (FAVIER et HININGER, 2004).	<b>22</b>
<b>Tableau VIII</b>	La valeur de l'hémoglobine et éléments clinique des différents stades de	<b>31</b>
<b>Tableau IX</b>	Les caractéristiques biologiques de l'anémie ferriprive (LEGROUX et LUCAS, 2011).	<b>32</b>
<b>Tableau X</b>	Les types de traitement martial durant la grossesse.	<b>34</b>
<b>Tableau XI</b>	La répartition alimentaire journalière en respectant les besoins journaliers de 2000kcal/jour recommandé pendant la grossesse.	<b>39</b>
<b>Tableau XII</b>	La répertorient les aliments sources de minéraux et les oligo-éléments nécessaires au cours de la grossesse et l'apport journalier conseillé (OMS, CNGOF et <i>al.</i> , 2020).	<b>40</b>
<b>Tableau XIII</b>	Les aliments contenant des vitamines nécessaires au cours de la grossesse et l'apport journalier conseillé (INPES, CNGOF et <i>al.</i> , 2019)	<b>41</b>

## Liste des tableaux

---

<b>Tableau XIV</b>	Les éléments de supplémentation nécessaires durant la grossesse.	<b>42</b>
--------------------	--	-----------

## Sommaire

Remerciement

Dédicace

Sommaire

Liste des abréviations

Listes des tableaux

Listes des figures

### Introduction générale

Première partie : synthèse bibliographique

#### Chapitre I : Cadre théorique des concepts de base

I.1. Généralités .....	2
I.2. Définition .....	2
I. 3. Composition du sang .....	3
I.3.1 Les globules rouges .....	3
I.3.4. Lymphocytes .....	7

#### Chapitre II : Le fer

II.1. Qu'est-ce que le fer ? .....	10
II.2. Le rôle physiologique .....	10
II.3. Les besoins en fer .....	10
II.4. Les sources du fer .....	10
II.5. La distribution du fer dans l'organisme .....	11
II.6. L'absorption du fer dans l'organisme .....	12
II.7. Le transport du fer .....	14
II.8. L'entrée cellulaire du fer .....	15
II.9. Erythropoïèse et synthèse de l'hémoglobine .....	16
II.10. Le recyclage du fer et l'érythrophagocytose .....	16
II.11. Le Devenir du fer cellulaire .....	17
II.12. Les pertes de fer .....	19
II.13. La régulation du métabolisme du fer .....	19

#### Chapitre III : Fer et grossesse

III.1. Définition de la grossesse .....	21
III.2. Modifications hématologiques au cours de la grossesse .....	21
III.3. Les besoins en fer au cours de la grossesse.....	22
III.4. Le métabolisme de fer au cours de la grossesse .....	22
III.5. Exploration biologique de statut martial .....	24
III.5.1. Bilan martial.....	24
III.5.2. Paramètres hématologiques .....	26

#### **Chapitre IV : Les anomalies de métabolisme de fer chez la femme enceinte**

IV.1. Carence martiale et déficit fonctionnel de fer .....	27
IV.2. Epidémiologie de la carence martiale.....	27
IV.3. Physiopathologie.....	28
IV.4. De la carence en fer à l'anémie .....	28
IV.5. Etiologies .....	29
IV.6. L'anémie par carence martial, l'anémie ferriprive au cours de grossesse .....	30
IV.7. Traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse .....	34
IV.8. La suppléments en fer .....	35
IV.9. Surcharge en fer .....	36

#### **Chapitre V : la diététique**

V.1. Diététique chez la femme enceinte.....	38
V.2. Besoins nutritionnels pendant la grossesse.....	38
V.3. Alimentation et grossesse .....	42
V.4. La supplémentation pendant la grossesse .....	42
Conclusion.....	43

#### **Reference bibliographiques**

### Résumé

En Algérie la prévalence de l'anémie ferriprive chez la femme enceintes n'est pas clairement établie, car les études sont rares et les outils d'évaluation, des indicateurs biochimiques peu fiables. Les besoins en fer augmentent progressivement et considérablement au cours de la grossesse, à l'origine de mécanismes d'adaptation physiologique. L'anémie par carence martiale est le risque potentiel auquel beaucoup de femmes enceintes sont exposées suite à l'épuisement progressif du fer de l'organisme au profit de la croissance fœtale.

Lors de cette étude objective, nous avons évalué et caractérisé la fréquence des déficiences en fer et des anémies chez les femmes enceintes. Nous avons opté pour une approche descriptive en fournissant les informations essentielles sur ce sujet, y compris la composition sanguine et le métabolisme du fer, ainsi que les aspects relatifs au fer pendant la grossesse, les symptômes, le diagnostic et le traitement de l'anémie ferriprive pendant la grossesse.

La prévalence de l'anémie ferriprive est importante en Algérie. La supplémentation en fer au début de grossesse constitue stratégie appropriée

**Mots clés :** carence martiale, anémie, apport en fer alimentaire, nutrition, femme enceinte, prévention.

### Abstrat

In Algeria, the extent of the problem is not well known due to the rarity of studies and the unreliability of biochemical evaluation tools. Significantly during pregnancy, leading to physiological adaptation mechanisms Iron deficiency anemia is a potential risk to which many pregnant women are exposed due to the progressive depletion of the body's iron store in favor of fetal growth.

During these objective studies, we aimed to measure and describe the prevalence of iron deficiencies and anemia in pregnant women. We adopted a descriptive method by providing essential theoretical information on this topic, including blood composition and iron levels during pregnancy, as well as the symptoms, diagnosis, and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy.

The prevalence of iron deficiency anemia is high in Algeria. Iron supplementation at the beginning of pregnancy is an appropriate strategy.

**Keywords iron:** deficiency, nutrition, pregnant woman, prevention.

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

L'alimentation est le seul moyen de s'en procurer. C'est un élément paradoxal, indispensable à toute forme de vie, essentiellement pour assurer le transport d'oxygène, catalyser des réactions de transfert d'électrons et la synthèse de l'ADN, mais également toxique, en raison de sa capacité à réagir avec l'oxygène et à catalyser la production de formes radicalaires. La majeure partie de ce fer est répartie dans l'hémoglobine des globules rouges (60%), dans le foie sous forme de ferritine (25%) et dans la myoglobine et les enzymes héminiques (cytochromes, catalases et peroxydases) ou non héminique (ribonucléotide réductase) (12%) (KNUTSON et WESSLING-RESNICK, 2003).

La moelle osseuse est le plus grand consommateur de fer (20 mg par jour) pour assurer la production d'érythrocytes. Ce fer provient principalement du recyclage des globules rouges sénescents par les macrophages.

Toutefois, seul 1 à 2 mg de fer entre quotidiennement dans l'organisme, ce qui compense à peine les pertes occasionnées par la desquamation des cellules épithéliales intestinales, les pertes de sangs et les pertes biliaires.

Une carence en fer chez la femme enceinte entraîne l'anémie. L'anémie est un problème important dans le monde, en particulier dans les pays en développements.

Pendant la grossesse, l'augmentation du volume plasmatique est supérieure à l'augmentation du volume érythrocytaire, il en résulte une hémodilution responsable d'une diminution physiologique du taux d'hémoglobine.

Le déficit martial au cours de la grossesse provoque un retard de développement intra-utérin du fœtus, des accouchements prématurés, des insuffisances pondérales à la naissance, des souffrances fœtales et des décès maternels durant la grossesse, pendant ou après l'accouchement. Chez les femmes en âge de procréer non enceintes, les demandes sont également augmentées au regard de la perte mensuelle de sang qui correspond à un besoin de 1,5 mg de fer par jour au cours de cette période de menstruation. Des pathologies gynécologiques et digestives qui entraînent des saignements chroniques aux causes variables .

A ce titre, il est primordial d'approcher la question de l'anémie chez les femmes enceintes en répondant à la question suivante : ***Quel est l'impact de l'anémie ferriprive chez les femmes enceintes ?***

Suite à la formulation de cette problématique ; quatre questions se posent alors :

- Quels sont les différentes compositions du sang ?
- Qu'est-ce que l'anémie ?
- Quels sont les causes et les conséquences de l'anémie chez les femmes enceintes ?
- Quel est le régime alimentaire des femmes enceintes pour éviter l'anémie ?

L'objectif de notre recherche, vise à déterminer la prévalence des carences martiales et des anémies chez les femmes enceinte.

Afin d'atteindre notre objectif de recherche, nous avons adopté une méthode descriptive en donnant l'essentiel des informations théoriques de ce thème ; la composition sanguine et le fer, ainsi que le fer pendant la grossesse, les symptômes, le diagnostic et le traitement d'anémie ferriprive au cours des grossesses.

## I.1. Généralités

L'anémie est une condition caractérisée par une diminution de la concentration d'hémoglobine dans les globules rouges circulants, résultant d'une déficience en fer ou en d'autres nutriments essentiels.

Pendant la grossesse chez la femme des adaptations physiologiques se produisent dans la composition du sang pour répondre aux besoins accrus liés à la gestion. Au cours de la grossesse, il y a une diminution de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine en raison de l'hémodilution, ce qui entraîne une modification des critères définissant l'anémie chez la femme enceinte.

A partir du début de la grossesse il y a une diminution physiologique du taux d'hémoglobine. Cependant, d'autres éléments de l'hémogramme tels que le volume globulaire moyen et la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine ne subissent pas de modification physiologique liée à l'état de grossesse.

Les critères de diagnostic établis par l'OMS pour définir l'anémie chez la femme enceinte sont les suivants : un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl pendant le troisième trimestre, et un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5 g/dl durant le deuxième trimestre. L'anémie est catégorisée comme légère, modérée et sévère lorsque les taux d'hémoglobine se situent respectivement entre 9 et 10,5g/dl, 7 et 9 g/dl et en dessous de 7 g/dl.

Il est essentiel de prendre en considération la tolérance clinique, qui varie en fonction des caractéristiques individuelles de la mère et du type d'installation de l'anémie.

D'après l'OMS, la prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes peut atteindre jusqu'à 20% dans les pays industrialisés contre 46% dans ceux en voie de développement et 57% dans les pays défavorisés.

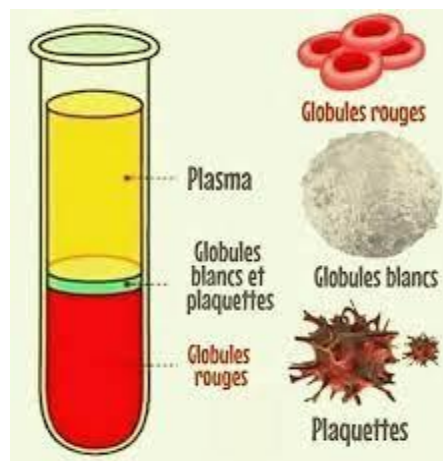
L'anémie carencielle est la plus fréquente des anémies gravidiques. La première cause d'anémie chez la femme enceinte est la carence en fer. Elle est la conséquence de réserves insuffisantes chez la mère en rapport avec les besoins accrus pendant la grossesse et le postpartum. Sa prévalence pendant la grossesse concerne 10 à 20% des femmes non supplémentées, dans les pays industrialisés, et moins de 5 % d'entre elles en cas de supplémentation systématique.

## I.2. Définition

Le sang est un tissu conjonctif fluide composé de globules rouges, globules blancs et plaquettes dans le plasma (OMS). En comparaison avec le volume total de fluide extracellulaire, le volume de sang est petit : 70 ml / kg

### I. 3. Composition du sang

Le liquide sanguin comprend divers constituants essentiels qui assurent des fonctions vitales dans l'organisme (figure 1)



**Figure 1** : Les constituants sanguins

#### I.3.1 Les globules rouges

##### I. 3.1.1. Structure

Les globules rouges, aussi appelés les érythrocytes ou hématies, sont des cellules sanguines les plus abondantes, constituées principalement d'hémoglobines (environ 14,5 g / 100ml de sang). Ils représentent environ 94% des cellules sanguines, avec une numération cellulaire se situant entre de  $4.6 \cdot 10^{12}$  à  $6.1 \cdot 10^{12}$  chez l'homme et entre  $4.2 \cdot 10^{12}$  à  $5.4 \cdot 10^{12}$  chez la femme. Ces cellules, de forme biconcave, circulent sans noyaux ni organites. Elles ont un diamètre de 6,5 à 8,5  $\mu\text{m}$  et une épaisseur de 1,5 à 2,5  $\mu\text{m}$ .

Cette forme unique leur confère une grande surface pour faciliter les échanges gazeux et se déforme également de manière réversible afin de faciliter leur passage à travers les capillaires. La membrane plasmique de l'hématie porte des antigènes en surface des cellules qui déterminent les groupes sanguins (A, B, O, Rhésus, etc.). La durée de vie moyenne du globule rouge dans la circulation est de 120 jours (KOHLEK, 2011).

##### I.3.1.2. Fonctions

Les principales fonctions des érythrocytes sont de transporter l'hémoglobine (HB) qui transporte l'oxygène des poumons aux tissus (KOHLEK, 2011). Les érythrocytes permettent au dioxyde de carbone d'être transporté des tissus vers les poumons principalement, sous forme de bicarbonate.

Le rôle principal des globules rouges est de maintenir à l'état fonctionnel le pigment respiratoire qu'est l'hémoglobine. La concentration normale de l'hémoglobine dans le sang est de 13 à 18g/100ml chez l'homme et de 12 à 16 g/100 ml chez la femme (BENALLAL, 2016).

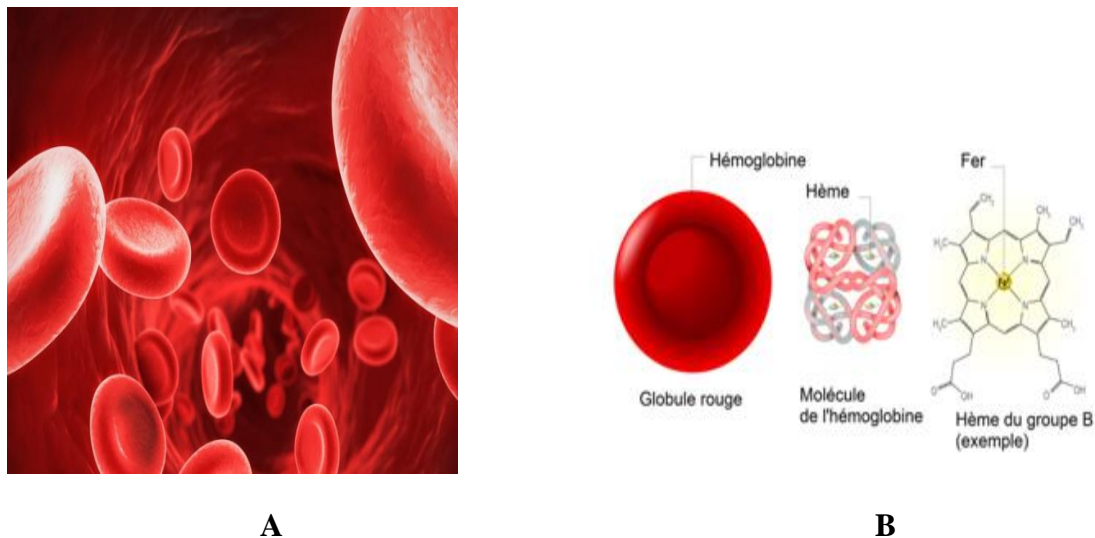
### I.3.1.3. Structure du globule rouge

Les globules rouges sont des cellules discoïdes biconcaves dépourvues de noyau, de mitochondries et de ribosomes, et contenant une grande quantité d'hémoglobine lui donnant sa coloration (JACQUES, 2016).

La membrane des globules rouges contient des protéines spécifiques qui facilitent le transport de l'oxygène et du dioxyde de carbone de sang d'un globule rouge est composée de trois éléments principaux : une bicouche lipidique, un cytosquelette et des protéines transmembranaires reliant les deux. Le cytosquelette est un réseau grossièrement triangulaire de filament dont les nœuds sont formés par des complexes de jonction (MOHANDAS et EVANS, 1994).

Il possède des propriétés fortement élastiques, qui ont un grand rôle dans la dynamique des globules rouges l'ensemble encapsule une solution d'hémoglobine.

Elle possède un comportement newtonien dont la viscosité moyenne à température ambiante est l'ordre de 10mPa.s. La viscosité est influencée par l'âge des globules rouges (figure 2).



**Figure 2** : Des érythrocytes dans le sang (A) et la structure d'hémoglobine (B).

## I.3.2. Globules Blancs (leucocytes)

### I.3.2.1. Définition

Le terme « globules blancs » ou « leucocytes » désigne les cellules nucléées du sang, qui jouent un rôle dans la défense de l'organisme contre les infections et autres agressions. Sont beaucoup moins nombreux dans le sang que les érythrocytes, avec un nombre de cellules de 4-11 fois  $10^9$  dans les conditions normales, représentant moins de 1% du volume total du sang.

Tous les types de leucocytes jouent un rôle dans le mécanisme de défense de l'organisme. Les neutrophiles, les éosinophiles, les basophiles et les monocytes sont considérés comme des globules blancs non spécifiques. Ils sont activés par une variété de stimuli. Les lymphocytes sont responsables de réponses spécifiques à l'infection : réponse immunitaire.

On distingue morphologiquement :

- Les granulocytes, ou polynucléaires, sur les caractéristiques de leur noyau (bi ou pluri segmenté) et de leur cytoplasme, qui contient de nombreuses granulations neutrophiles, éosinophile ou basophiles définies par leur affinité pour divers colorants ;
- Les cellules dites mono nucléés (monocytes et lymphocytes) ; dont le noyau est arrondi ou peu segmenté (NORBERT I et *al.*, 2014).

### I.3.2.2. La Formule leucocytaire

Les 5 types des leucocytes dans le sang à l'état normal, est présenté dans le tableau ci-dessous.

**Tableau I :** Les cinq types de leucocytes dans le sang

Les polynucléaires neutrophiles	2000 à 7500 mm <sup>3</sup>
Les polynucléaires basophiles	0 à 150 mm <sup>3</sup>
Les polynucléaires éosinophiles	100 à 500 mm <sup>3</sup>
Les lymphocytes	1500 à 4000 mm <sup>3</sup>
Les monocytes	200 à 100 mm <sup>3</sup>

#### a) Polynucléaires

Les polynucléaires neutrophiles humains (PN) sont une des premières barrières de défense contre l'introduction d'un agent pathogène dans l'organisme. Ils sont un des pivots de l'immunité innée et constituent un puissant système de défense de l'homme contre les agents pathogènes, principalement les bactéries et les champignons mais aussi les parasites et les virus qui franchissent les barrières cutanées muqueuses et les structures reconnues comme étrangères telles que : les cellules et les molécules endogènes altérées.

La plupart des neutrophiles ont un noyau divisé en deux à cinq lobes séparés l'un de l'autre par un filament fin. Une minorité, appelée forme de bande a un noyau non lobulé en forme de bande incurvée. À maturation le noyau de la bande se développe en lobes.

#### b) Polynucléaires basophiles

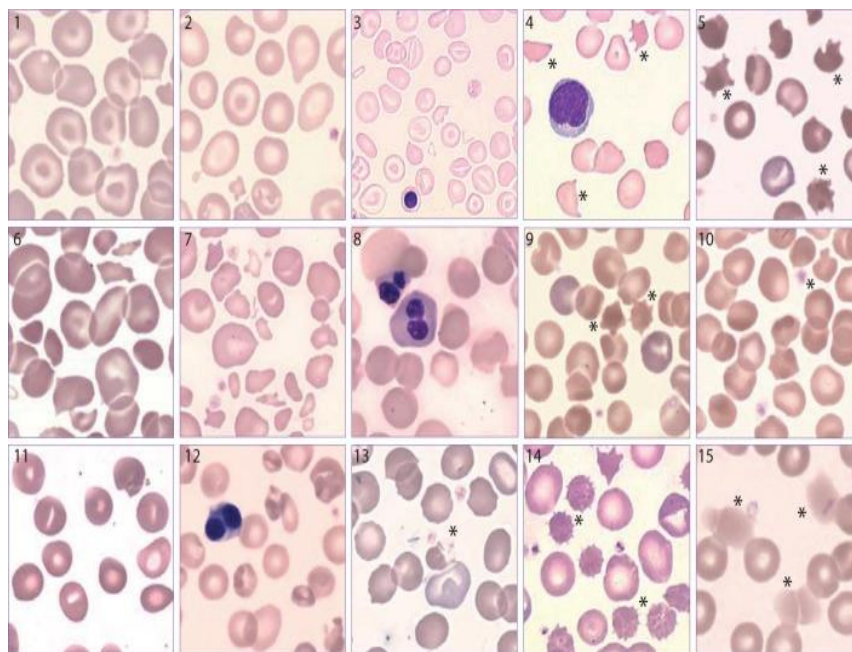
Les polynucléaires basophiles sont des cellules d'origine myéloïde qui se développent, comme toute cellule hématopoïétique, à partir de la cellule souche hématopoïétique au sein de la moelle osseuse. Ils forment une population myéloïde rare, représentant moins de 1 % des leucocytes sanguins, soit moins de 0,1 g/l. Ces cellules de 7 à 12 µm de diamètre, au noyau polylobé, contiennent un grand nombre de granulations cytoplasmiques métachromatiques basophiles après coloration au May Grunwald Giemsa.

#### c) Polynucléaire éosinophile

Le polynucléaire éosinophile est une cellule dont le développement et la maturation s'effectuent dans la moelle osseuse à partir d'un progéniteur hématopoïétique portant à sa

surface la molécule CD34. Longtemps considérées comme des cellules secondaires, caractérisées principalement par leur capacité à être recrutées sur des sites d'inflammation.

Ces cellules sont actuellement connues pour libérer un large éventail de médiateurs cytotoxiques. De plus, ils participent à la régulation de la réponse immunitaire en produisant des cytokines TH1 et TH2 (lymphocytes T helper ou auxiliaires) ainsi que des cytokines et des chimio kinés régulatrices, les différentes apparences physiques du divers type de globules blancs qui sont dues à leurs caractéristiques visuelle aident les médecins à distinguer les différents types de globules blancs lors d'une analyse sanguine (figure 3).



**Figure 3 :** Apparence physique du divers type de globules blancs.

### I.3.3. Les mononucléaires

#### I.3.3.1. Les monocytes

Les monocytes sont plus gros que les autres globules blancs et représentent 2 à 8% des leucocytes. Du fait de leur grande capacité d'étalement lors de la confection des frottis sanguins. Ils peuvent aussi être distingués par leur noyau ovale ou en forme de rein. Ils ne dépassent qu'un court temps dans la circulation sanguine (24 heures) avant d'entrer dans le tissu où ils se différencient pour devenir des macrophages (NORBERRT I et *al.*, 2014).

Les macrophages sont très mobiles et activement phagocytaires. Ils peuvent englober grand les objets et sont donc importants dans la défense contre les virus, les parasites et les infections chroniques, telle que la tuberculose. Pendant la phagocytose, ils libèrent des signaux qui attirent les neutrophiles et les monocytes, comme ainsi que d'autres macrophages. Ils attirent également les fibroblastes, qui à leur tour produisent un tissu cicatriciel afin d'isoler la zone lésée.

### I.3.3.2. Les fonctions des monocytes

On distingue deux principales :

#### ❖ La Phagocytose

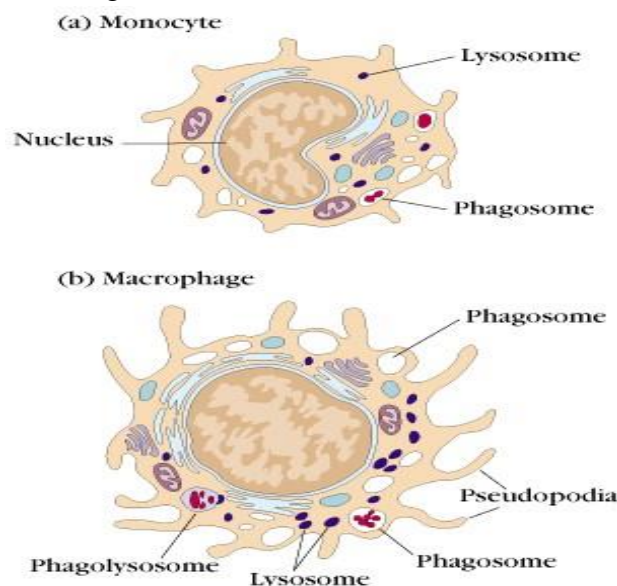
Elle assure la défense anti- infectieuse et l'épuration de toute particule étrangère ainsi que des constituants de l'organisme (exemple : GR). Les événements qui aboutissent à la phagocytose sont semblables à ceux observés avec les PN (SMAILI, 2005).

#### ❖ Activités de synthèse

Les monocytes-macrophages jouent un rôle crucial dans la synthèse et la sécrétion de diverses substances biologiquement actives. Les produits principaux de cette activité sont impliqués dans divers processus physiologiques :

- Cytokines et facteurs de croissance hématopoïétique ;
- Facteur tissulaire de la coagulation ;
- Enzyme : lysozyme, hydrolases, protéases. ;
- Protéine transporteuse : transferrine, ferritine, Trans cobalamine ;
- Inhibiteur d'enzyme ;
- Facteur de complément ;
- Prostaglandine (TAIB, 2007).

Les fonctions des macrophages incluent l'élimination des parasites unicellulaires des érythrocytes et l'élimination des corps de Howelle Jolly et autres inclusions de globules rouges. Ainsi, ces cellules sont responsables du retrait de la circulation de sénescents globules rouges. Sans oublier la phagocytose des autres cellules sénescentes ou mortes et le stockage de fer sous forme de ferritine et d'hémosidérine. L'activité des macrophages a des effets indésirables, spécifiquement dans la pathogenèse de l'anémie de la maladie chronique, les monocytes ayant une morphologie distinctive (figure 4).



**Figure 4 :** Les morphologies des monocytes

### I.3.4. Lymphocytes

Les lymphocytes possèdent un gros noyau violet qui occupe l'essentiel du volume de la cellule. Légèrement plus gros que les globules rouges, les lymphocytes ont tendance à se

localiser dans les tissus lymphoïdes entre autres (ELAINE et *al.*, 2008). Ces cellules jouent un rôle clé dans la défense spécifique de l'organisme, assurant la réponse immune contre les infections, phénomène connu sous le nom d'immunité. Ils peuvent être divisés en trois types : les cellules T, les cellules B et les cellules tueuses naturelles (NK).

#### **I.3.4.1. Les cellules B lymphoïdes**

Ce sont des cellules essentielles du système immunitaire responsable de la synthèse de :

- ✓ Production d'anticorps et présentation d'antigènes ;
- ✓ Requier l'activation des lymphocytes B matures, soit par liaison directe à l'antigène, soit par activation par lymphocytes T spécifique (de type TH2) ;
- ✓ Après activation, le lymphocyte B prolifère et produit généralement une immunoglobuline IG de chaîne lourde différente (IgA ou IgG) mais de chaîne légère identique à celle déjà exprimée. Il s'agit de communication isotypique. La cellule se transforme peu à peu en plasmocyte, cellule oblongue au noyau excentré et au cytoplasme en « rayons de roue » ;
- ✓ La présentation des antigènes ne se fait qu'après activation du LB.

#### **I.3.4.2. Les cellules T lymphoïdes**

Les lymphocytes T sont un type de globules blancs essentiels du système immunitaire adaptatif. Ils jouent un rôle crucial dans la défense de l'organisme contre les agents pathogènes et les cellules anormales

- ✓ Les lymphocytes T auxiliaires ou inducteurs sont des cellules CD4+.

Ils reconnaissent les antigènes étrangers présentés dans un contexte CMH de classe II, souvent après activation par l'IL1.

Il existe deux types de T auxiliaires :

- a- Les TH1, inducteurs d'une réponse cellulaire. Ils sécrètent l'IL2 et l'interféron  $\gamma$ . Ils sont inhibés par les TH2.
- b- TH2, inducteurs d'une réponse humorale, ils sont inhibés par l'interféron  $\gamma$  des TH1.
  - ✓ Les T suppresseurs sont CD8+. Ils régulent la réponse immunitaire ;
  - ✓ Les T cytotoxiques sont CD8+ ;
  - ✓ Antigène spécifique et dépendance du CMH de classe I (cas le plus fréquent) ;
  - ✓ Le TCR est de type  $\alpha/\beta$  ;
  - ✓ Antigène spécifique mais CMH indépendance. Le TCR est alors de type  $\gamma/\delta$ . -CMH et TCR indépendance. Il s'agit alors d'une réponse exprimée par de grandes lymphocytes à grains dit LGL (pour Large Granular Lymphocyte) (CHOQUET, 2007).

#### **3.4.3. La durée de vie des leucocytes**

Les leucocytes ont une durée de vie variable en fonction de leur type est représentée dans le tableau ci-dessous :

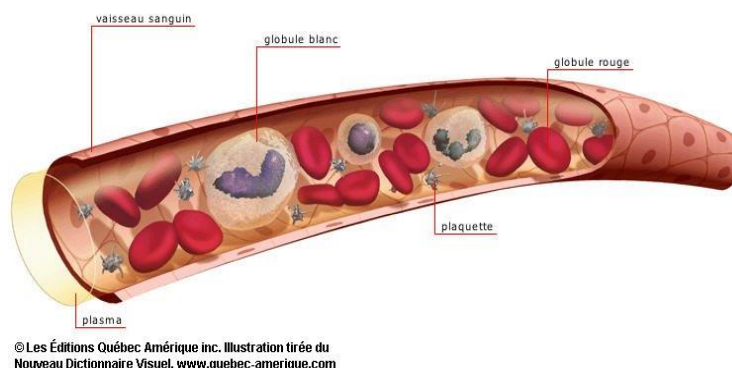
**Tableau II** : La durée de vie des leucocytes

Les leucocytes	La durée de vie
Les monocytes	24 heures
Les lymphocytes	Très longue durée
Les neutrophiles	24 heures
Les éosinophiles	8 à 10 jours
Les basophiles	3 à 4 jours

### I.3.5. Les plaquettes sanguines

Les plaquettes sanguines sont de petits éléments cellulaires anucléés issus de la fragmentation d'une cellule d'amont d'origine hématopoïétique. Ils sont produits dans la moelle osseuse par fragmentation du cytoplasme granuleux d'une cellule médullaire, le mégacaryocyte. Lors de la fragmentation les pro-plaquettes s'entourent d'une membrane classique (bicouche phospholipidique) et intègrent du matériel cytoplasmique du mégacaryocyte à savoir des granules (des deux types, dits denses et alpha) et des organites (mitochondries, ribosome...) (Figure 5) (AFONSO *et al.*, 2000).

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire en permettant l'arrêt du saignement au niveau d'un site de lésion vasculaire. Cette fonction est due à leur capacité d'adhérer rapidement aux protéines de la matrice extracellulaire et de s'agréger ensuite entre elles, conduisant à la formation d'un thrombus.



**Figure 5** : Les plaquettes sanguines.

### II.1. Qu'est-ce que le fer ?

Le fer est un micro-élément dont les fonctions biologiques sont les plus étudiées. Sa large diffusion dans la nature et son implication dans les voies métaboliques clés déterminent la grande importance de ce métal pour les organismes monocellulaires et multicellulaires (MILTOET *et al.*, 2016).

### II.2. Le rôle physiologique

Le fer ne représente que 0,005% du poids du corps, soit 3,5g pour une personne de 70kg (BROGLIO, 2010). Il a un rôle de cofacteur essentiel pour de nombreux processus biologique comme le transport de l'oxygène (l'hémoglobine et la myoglobine), le transport des électrons, les réactions d'oxydoréduction ou la synthèse de l'ADN (MILTOET, 2014). Et aussi dans l'activité catalytique de diverses enzymes. Chez le fœtus, il est essentiel à la synthèse de l'hémoglobine et au développement du cerveau (ALWAN et HAMAMY, 2015). Cependant, le fer en excès est toxique. A l'état libre, il réagit avec l'eau oxygénée en induisant la formation des radicaux libres qui altèrent les membranes cellulaires et l'ADN (MPAWENIMANA, 2010).

### II.3. Les besoins en fer

Les besoins moyens en fonction de l'âge (les besoins de la croissance sont considérables), du sexe (pertes menstruelles comprises entre 10 et 15 mg de fer par mois chez les femmes) et du coefficient d'absorption du fer, sont fixé à 10 % en moyenne (DECOURCY *et al.*, 2003). Le tableau (III) indique les besoins moyens en fer aux différents (DILLON, 2000).

**Tableau III** : Les besoins moyens en fer aux différents (DILLON, 2000).

	Besoins moyens (mg/j)
Nourrissons	0,8
Enfants d'âge scolaire	0,6
Femmes non enceintes	1,5
Femmes enceintes	4,5
Hommes adultes	1,0

### II.4. Les sources du fer

Le fer apporté par l'alimentation peut se trouver sous deux formes, le fer héminique qui se trouve dans les viandes et les poissons, et le fer non héminique qui se trouve dans les céréales, les légumes secs, les fruits, les légumes, les œufs et les produits laitiers. Les aliments les plus riches en fer sont les abats, les viandes et les légumes secs, les légumes verts sont plutôt pauvres en fer (BAUDIN, 2012). Le tableau (IV) indique les aliments riches en fer (BENBACHIR et NAAS, 2017).

Tableau IV : Les aliments riches en fer (BENBACHIR et NAAS, 2017).

Les aliments	La teneur en fer en mg/100 g de nourriture
Levures de bières sèches	18
Poudre de cacao sans sucre	12
Foie de mouton	11
Lentille cru sèche	8
Jaune d'œuf	6,5
Germe de blé, pistache, soja	8
Persil, haricot blanc, pois cassé	6
Noix, épinard, datte	3
Poissons, fruits de mer, dinde, veau	2
Lait de vache	0,04

### II.5. La distribution du fer dans l'organisme

Le fer se répartit entre plusieurs compartiments (fonctionnel, de transport, de Réserve) sous deux formes ; le fer héminique et le fer non héminique (BROGLIO, 2010). Le fer héminique (environ 60 et 70%) du fer total contenu dans l'organisme se retrouve lié à l'hème dans la structure de l'hémoglobine. Environ 10% du fer total sont présents dans la myoglobine et les enzymes hémopoétiques et les cytochromes (ABOUSSELEH et *al.*, 2011). Le fer non héminique (environ 30%) constitue quant à lui le fer de réserve, stocke via la ferritine et l'hémosidérine (MILTOET, 2014). Le stockage s'effectue principalement dans le foie et la moelle osseuse (DILLON, 2000). Les 5% restants se partagent entre les structures fer-soufre des enzymes respiratoires et la fraction liée à la transferrine dans le plasma (MILTOET, 2014). Le transport en se liant à la transferrine, une protéine également appelée sidérophiline. Les cellules utilisatrices capturent le fer en l'interagissant avec un récepteur de la transferrine. Ce complexe est internalisé par la cellule, permettant ainsi la libération du fer (DILLON, 2000). Il faut souligner que le fer ne se trouve jamais à l'état libre mais est toujours fixé sur une protéine (DILLON, 2000). En effet, à l'état libre, il catalyse la transformation de l'eau oxygénée en radicaux libres dont on connaît la toxicité pour les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN. Le tableau (V) indique la répartition de fer dans l'organisme (BEUDEUX et DURAND, 2011).

Tableau V : La répartition de fer dans l'organisme (BEUDEUX et DURAND, 2011).

Fer héminique à l'état ferreux 65%	Hémoglobine	2,4 g	60%
	Myoglobine	0,2 g	5%
	Enzyme respiratoires (catalase, peroxydase, cytochromes)	0,01 g	0,2%
Fer non héminique à l'état ferrique 35%	Fer des réserves	1,4 g	35%
	Fer circulants lié à la transferrine	0,004g	0,1%

## II.6. L'absorption du fer dans l'organisme

L'absorption intestinale du fer est assurée par les entérocytes situés au sommet des villosités duodénales (MARIO et PERNET, 2007) et de la partie proximale du jéjunum (CADET *et al.*, 2005).

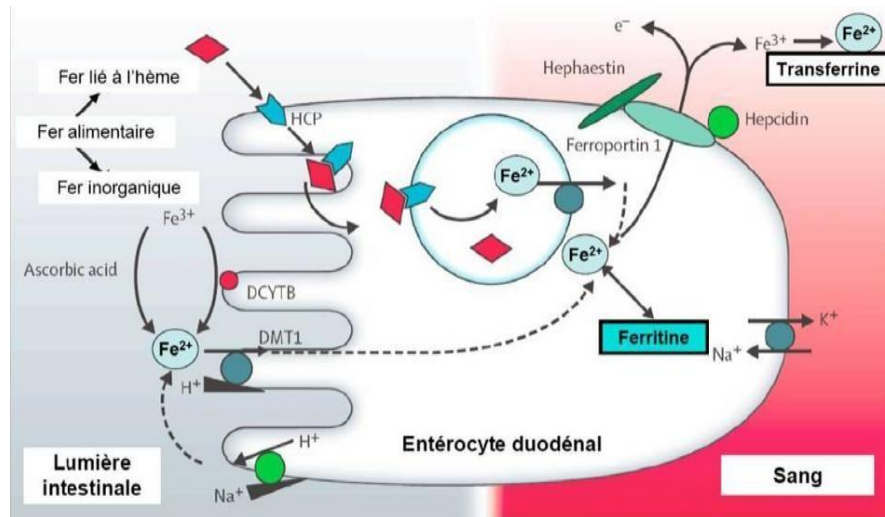
Cette absorption est conditionnée entre autres par l'acidité gastrique. Elle intéresse le fer présent sous forme hémérique et non hémérique (inorganique) (OLIVIER *et al.*, 2001 ; DOUDI et ATIA, 2015). Le processus d'absorption du fer, hémérique ou non, passe par trois étapes qui sont : sa fixation sur l'entérocyte, son transport et son stockage à l'intérieur de l'entérocyte et son transfert dans le plasma (LESTIENNE, 2004).

### II.6.1. L'absorption du fer non hémérique

Le fer  $Fe^{3+}$  est réduit en  $Fe^{2+}$  par une réductase localisée à la surface externe de la membrane apicale appelée duodéal cytochrome B (DcytB) réductase (EL AZAMI, 2013). Le  $Fe^{2+}$  est ensuite transporté à travers la membrane grâce au Co-transporteur apical divalent métal transporter1 (DMT1) (BEAUMONT et KARIM, 2012), appelé aussi Nramp 2 (Natural Resistance Associated Macrophage Protéine), C'est une protéine de 70 kDa formée de dix domaines transmembranaires capable de transporter le fer  $Fe^{2+}$  couplé à un proton (DONOVAN *et al.*, 2005). Elle assure le transport de nombreux cations divalents dont le fer ferreux (OMAR *et al.*, 2006). Le fer est stocké sous une forme non réactive grâce à la ferritine (EL AZAMI, 2013). Avant d'être éliminé par desquamation des entérocytes matures ou rejoint le pool de fer plasmatique via le pôle basolatéral des entérocytes (LESTIENNE, 2004). Ou passe à la membrane basolatérale et transporté à travers celle-ci grâce à un deuxième transporteur membranaire, la ferroportine1 (FPN) (ou Ireg1 ou MTP1) (GONCALVES et BEAUMONT, 2005). Qui est une protéine de 67 kDa et 12 domaines transmembranaires exprimée aussi dans les macrophages où elle joue également un rôle primordial dans l'export du fer (DONOVAN *et al.*, 2005). Le fer est ensuite réoxydé par l'héphaestine (VULPE *et al.*, 1999). Un fer oxydase membranaire cuivre-dépendante est pris en charge par la transferrine plasmatique (BEAUMONT *et al.*, 2003) qui va le distribuer aux cellules de l'organisme.

### II.6.2. L'absorption du fer hémérique

Il est endocyté avec la molécule d'hème après liaison avec un récepteur potentiel non encore identifié. Le fer est ensuite libéré dans l'entérocyte après clivage de la molécule d'hème par un hème oxygénase (CADET *et al.*, 2004). Le fer libéré est soit stocké dans la ferritine (HERKLOTZ et HUBER, 2010), soit relégué dans la circulation sanguine par la ferroprotéine où il est oxydé en  $Fe^{3+}$  par la cérulé plasmine et transporté via la transferrine pour une utilisation future. Le recyclage du fer par les macrophages est couplé à son oxydation par la cérulé plasmine, une oxydase cuivre-dépendante plasmatique (GONCALVES et BEAUMONT, 2005) (figure 6).



**Figure 6 :** Le mécanisme de l'absorption intestinale du fer (ZIMMERMANN et HURRELL, 2007).

### II.6.3 Les facteurs influençant l'absorption du fer

Le fer hémique bivalent (viande, volaille) est nettement mieux absorbé que le fer non hémique trivalent (DEMARMELLSBIASIUTTI, 2009), son absorption intestinale est moins influencée par les autres composants du repas. Par contre, l'absorption intestinale du fer non hémique est conditionnée par plusieurs facteurs dont certains agissent en tant qu'activateurs et d'autres en tant qu'inhibiteurs (MPAWENIMANA, 2010).

#### A/ Les facteurs augmentant l'absorption du fer

- L'acide ascorbique ou vitamine C : présent dans les fruits, les jus de fruits, la Pomme de terre et d'autres tubercules, les légumes, les feuilles vertes, le chou-fleur (TINE et CARINE, 2011) augmente l'absorption intestinale du fer (MPAWENIMAN, 2010), c'est un antioxydant qui permet donc d'éviter l'oxydation (perte d'un électron) du fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) (BROGLIO, 2010). Son effet dose-dépendant est fonction d'autres activateurs ou inhibiteurs (MPAWENIMANA, 2010).
- Les protéines animales : si on ajoute au repas des protéines d'origine animale, l'absorption du fer est multipliée par 2 ou par 3. En plus de la facilite d'absorption du fer qu'ils contiennent, ils favorisent aussi l'absorption du fer non hémique à moindre degré (BROGLIO, 2010).

#### B/ Les facteurs diminuant l'absorption du fer

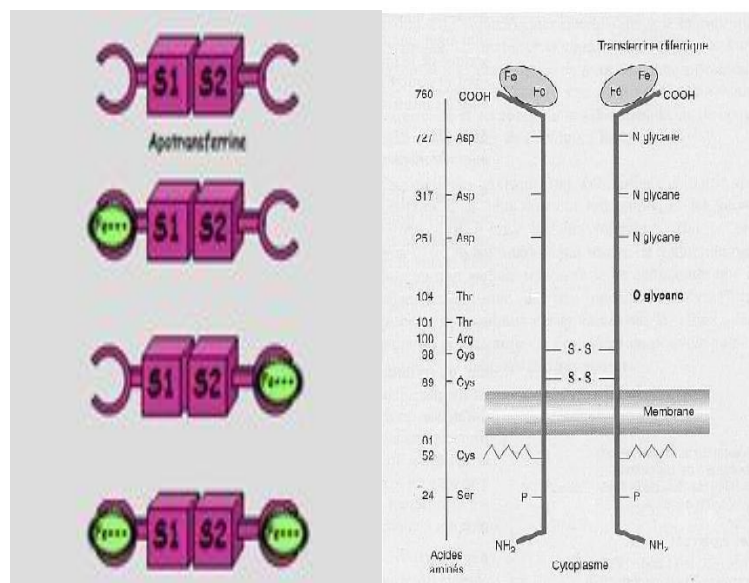
- Les tannins, les phytates, les phosphates, les oxalates et les antiacides, réduisent l'absorption intestinale du fer par formation de complexes insolubles (BAUDUER, 2009).
- Les fibres : elles permettent de faciliter le transit mais inhibent l'absorption du fer (BROGLIO, 2010).
- Les aliments riches en calcium : comme les tannins, elles forment un précipité insoluble qui entraîne une moindre absorption intestinale (BROGLIO, 2010). Il est important de noter que :

- Les sécrétions alcalines bilio-pancréatiques provoquent une diminution de l'absorption du fer à cause de la précipitation du fer ferrique sous formes de complexes ferriques insolubles (BROGLIO, 2010).
- L'anatomie de la muqueuse intestinale, surtout de la partie duodénaux-jéjunale joue aussi un rôle important dans l'absorption du fer. Celle-ci est réduite en cas d'ablation des entérocytes villositaires, de résection du duodénum ou de maladie cœliaque (BROGLIO, 2010).

### II.7. Le transport du fer

Après l'absorption, le fer est transporté dans le plasma par la transferrine, (BEGUIN, 2002). La transferrine également appelée sidérophiline (ARLETA *et al.*, 2012). Elle est constituée de 679 acides aminés (AA). Son gène est situé sur le chromosome 3 (OMAR, 2006). Synthétisée par le foie, elle est formée de deux chaînes polypeptidiques et a une demi-vie de 8 jours (MARIO et PERNET, 2007). Chaque molécule pouvant lier deux atomes de fer à l'état ferrique ( $Fe^{3+}$ ) (MOUCHERE, 2006) ou un atome de fer à l'état ferrique ( $Fe^{3+}$ ) avec une affinité équivalente : il existe donc de la transferrine di-ferrique, de la transferrine mono-ferrique et de l'Apo-transferrine (Apo-Tf) (BEGUIN, 2002).

Le fer non lié à la Tf, classiquement appelé « non transferrine bondiront (NTBI) », est quantitativement très faible et est capté par le foie dans les conditions physiologiques. Ce NTBI qui traverse les membranes cellulaires et s'accumule dans les cellules est appelé labile plasma iron. (LPI). En cas de surcharge martiale, cette fraction augmente au niveau du plasma et son entrée cellulaire échappe aux mécanismes de régulation, ce qui rend compte de sa toxicité (OMAR *et al.*, 2006).



**Figure 7** : Les 4 formes de la transferrine (à gauche) et le récepteur de la transferrine (à droite) (BRIAND et OLIVIER, 2015).

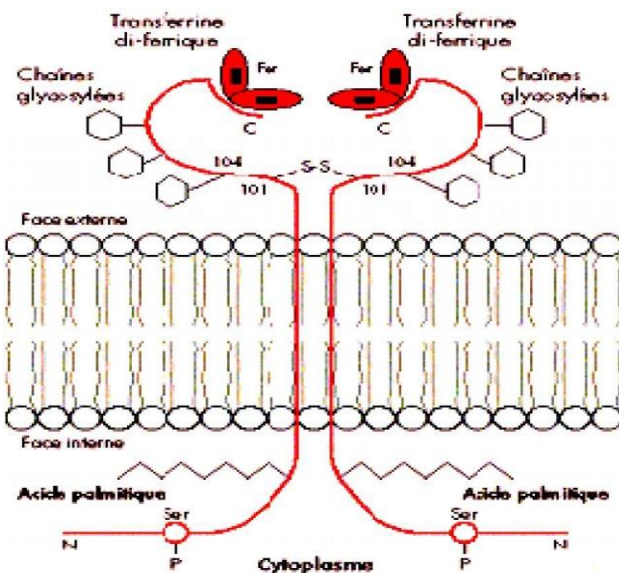
### II.8. L'entrée cellulaire du fer

L'entrée du fer lie à la Tf dans les cellules de l'organisme se fait principalement par l'intermédiaire du récepteur de la transferrine (RTf) (OMAR et *al.*, 2006) présent au niveau de différents organes en particulier le foie et les cellules érythropoïétiques (CADET et *al.*, 2004).

➤ **Récepteur soluble de la transferrine** : est une glycoprotéine formée de 2 sous-unités identiques liées par des ponts disulfures. Il possède un large domaine extracellulaire qui lui permet de lier 2 molécules de transferrines. De plus, son affinité est plus forte pour les transferrines chargées en fer. L'ordre d'affinité est donc le suivant :

Il existe deux types de récepteurs de la transferrine, RTf1 et RTf2, codés par deux gènes différents, l'affinité de la transferrine pour RTf2 est environ 30 fois plus faible que pour RTf1 (HAS, 2010)

Après fixation de la transferrine sur son récepteur (BEGUIN, 2002). Le complexe Tf/RTf1 pénètre dans la cellule par endocytose, le fer est libéré du complexe dans l'endosome tardif à la faveur d'un PH acide, puis est transféré de l'endosome vers le cytosol probablement grâce au transporteur DMT1 (CHENG et *al.*, 2004). Cet export du fer nécessite une conversion du  $Fe^{3+}$  libéré de la Tf en  $Fe^{2+}$ , celle-ci fait intervenir la protéine Six-Transmembranaire Epithélial Antigen of Prostate 3 (STEAP3) qui est une ferriréductase (BENBACHIR et NAAS, 2017). Par la suite, la vacuole d'endocytose transite vers la surface cellulaire et fusionne à nouveau avec la membrane plasmique, permettant le détachement de l'Apo transferrine et le recyclage des TfR1 (OMAR et *al.*, 2006). La représentation du récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire (figure 8).



**Figure 8** : Représentation du récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire (RYMER, 1996).

### II.9. Erythropoïèse et synthèse de l'hémoglobine

Environ 200 milliards de globules rouges matures doivent être produits chaque jour par la moelle osseuse pour compenser la destruction des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires (DIHI, 2013). Cette production est contrôlée principalement par le taux d'érythropoïétine et par la disponibilité du fer dans le plasma (GHAZLI et BENZINA, 2017).

Les besoins en fer sont très importants au cours de l'érythropoïèse (environ 25 à 30 mg) (DIHI, 2013). Il entre dans la composition de l'hème. Une carence en fer est donc responsable d'un défaut de synthèse de l'Hb (MEFLAH et YAHIA BEY, 2018).

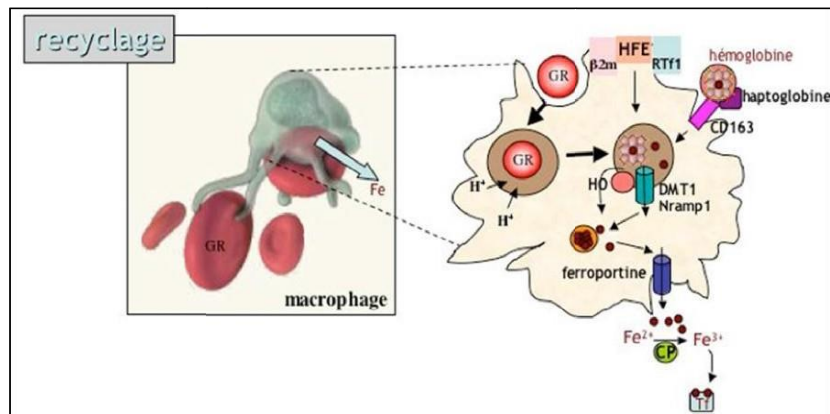
Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse acquièrent leur fer par endocytose du complexe  $\text{Fe}^{3+}$  Tf (Fe- Tf) fixé sur le récepteur à la Tf (TfR1 ou CD71) (EL AZAMI, 2013). L'acidification progressive de l'endosome sous l'action d'une  $\text{H}^+$ ATPase et la réduction du fer entraînent la dissociation du fer de sa liaison à la transferrine. Une Ferri-réductase endosome de la famille Steap réduit le  $\text{Fe}^{3+}$  en  $\text{Fe}^{2+}$ , permettant ensuite le transport de l'ion  $\text{Fe}^{2+}$  ainsi libéré vers le cytoplasme par Nramp2/DMT1 (GHAZELI et BENZINA, 2017). À pH acide, la transferrine reste fixée sur son récepteur et se trouve recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique (DIHI, 2013). Une fois dans le cytosol, la majorité du fer est adressée à la mitochondrie pour participer à la synthèse d'hème et à l'assemblage des centres Fe-S (EL AZAMI, 2013). Cette réaction est catalysée par la ferrocélatase, la dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème (GHAZLI et BENZINA, 2017). Après sa synthèse, l'hème est exporté vers le cytosol pour être associé aux chaînes de globine ou aux apo-cytochromes (DIHI, 2013). L'export de l'hème de la mitochondrie pourrait être assuré par des protéines de type ABC-transporteur (transporteurs à ATP Binding Cassette) (GHAZLI et BENZINA, 2017).

### II.10. Le recyclage du fer et l'érythrophagocytose

Les érythrocytes circulants contiennent une grande quantité de fer. Afin que ce dernier puisse être réutilisé par l'organisme, les macrophages phagocytent les globules rouges sénescents, dont la durée de vie est de 120 jours chez l'homme et ensuite elles exportent le fer, ce phénomène est connu par l'érythrophagocytose (KNUTSON *et al.*, 2003).

Ce mécanisme concerne principalement les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et dans une moindre mesure, les cellules de Kupffer (BEAUMONT, 2005). L'accumulation progressive de modifications biochimiques membranaires par les globules rouges circulants conduit à la reconnaissance spécifique et à la phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages tissulaires de l'organisme (érythrophagocytose) (DELABY *et al.*, 2007).

Le catabolisme intracellulaire de l'hème libère du monoxyde de carbone (CO), du fer et de la bilirubine, sous l'action d'un complexe enzymatique ancre dans la membrane du réticulum endoplasmique et constitue d'une NADPH-cytochrome c réductase, de HO-1 (Hème Oxygénase 1) et de la biliverdine réductase (BEAUMONT, 2009). Le fer est ensuite stocké dans les ferritines ou exporté par l'action coordonnée de la ferroprotéine et de la céruléoplasmine permettant ainsi de satisfaire les besoins érythropoïétiques journaliers (DELABY *et al.*, 2007). Les érythrophagocytose et recyclage du fer (PIETRANGELO, 2004) (figure 9).



**Figure 9** : Érythrophagocytose et recyclage du fer (PIETRANGELO, 2004).

## II.11. Le Devenir du fer cellulaire

Après avoir pénétré dans la cellule, le fer doit être correctement réparti entre trois pools différents représentés par le pool de transit, le pool fonctionnel et le pool de stockage (CADET *et al.*, 2004).

### 11.1 Le pool de fer labile

Encore appelé pool de fer de « bas poids moléculaire » (CADET *et al.*, 2004). À partir de ce pool, le fer peut rejoindre le pool fonctionnel ou le pool de stockage ou quitter la cellule pour rejoindre l'Apo transferrine extracellulaire (OMAR *et al.*, 2006).

La teneur du pool labile en fer contribue à la régulation du pool cellulaire total en fer. Son augmentation favorise le stockage intracellulaire et sa diminution stimule la captation du fer extracellulaire (BENBACHIR et NAAS, 2017). Il s'agit plus précisément du fer présent dans le cytosol sous forme ferrique et ferreux lié à des espèces chimiques, probablement de bas poids moléculaire, dont la caractérisation reste à effectuer (CADET *et al.*, 2004).

### II.11.2. Le Pool fonctionnel du fer

Il correspond au fer associé aux différentes protéines nécessitant sa présence comme cofacteur pour assurer les différentes voies métaboliques indispensables à la survie propre des cellules (CRICHTON, 2009). Avec un rôle particulièrement important au niveau de la mitochondrie (DURIGOVA *et al.*, 2012). Ce pool concerne également les communications intercellulaires. Il s'agit, plus particulièrement, du fer incorporé dans les protéines hémiques dont l'hémoglobine et les cytochromes mais aussi du fer cofacteur de multiples réactions enzymatiques comme, par exemple, la ribonucléotide réductase (CADET *et al.*, 2004).

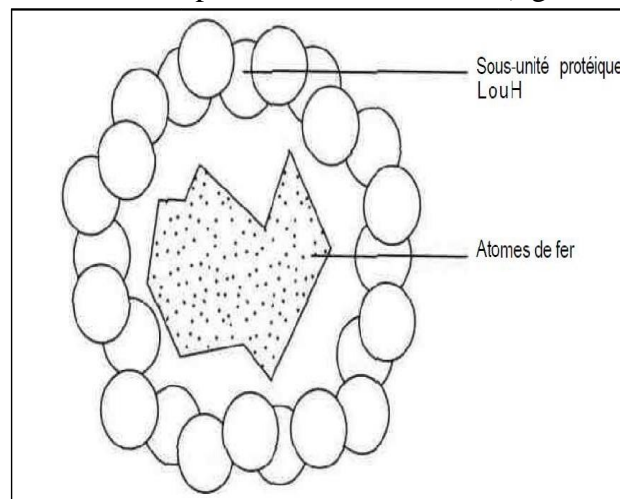
### II.11.3. Le pool de stockage

Le fer du pool labile peut être stocké pour constituer un pool de réserve intracellulaire (MARIO et PERNET, 2007). Il est représenté principalement par le fer incorporé au sein de la ferritine et, pour une moindre partie, par le fer incorporé à l'hémosidérine (VALDIGUIE, 2000). Ces deux types de réserves se trouvent surtout au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse (DOUDI et ATIA, 2014). La ferritine représente la forme de stockage rapidement disponible, alors que dans l'hémosidérine, le fer est plus difficilement mobilisable (VALDIGUIE, 2000).

### ❖ La ferritine

Il s'agit d'une protéine de PM variant de 430 à 460 kD, constituée de 24 sous-unités disposées de façon radiaire (PONKA *et al.*, 1998). Deux types de sous-unités d'Apoferritine ont été identifiés, la sous-unité L (light ou liver Ferritine) et la sous-unité H (heavy ou heart ferritine). La sous-unité H présente une activité fer oxydase permettant d'oxyder le fer  $^{2+}$  en fer  $^{3+}$  tandis que la sous-unité L catalyse la formation du noyau ferrique (BEGUIN, 2002).

Le fer ferreux issu du pool labile pénètre dans la molécule de ferritine à travers des canaux situés entre les sous-unités, où il subit une oxydation par les chaînes H, puis les atomes de fer ferrique subissent une nucléation par les chaînes L avec formation de cristaux d'Ox hydroxyde phosphate ferrique (PONKA *et al.*, 1998). En cas de surcharge cellulaire en fer, les molécules de ferritine en excès sont captées par les lysosomes qui assurent leur dégradation partielle en un composé amorphe insoluble nommé hémossidérine. A l'opposé, lorsque la teneur du pool labile en fer diminue, la ferritine relargue son fer, qui passe à l'état ferreux grâce à des agents réducteurs tels que l'acide ascorbique, le glutathion et les flavoprotéines (OMAR *et al.*, 2006). La molécule de ferritine est représentée selon un schéma (figure 10).



**Figure 10** : Schéma de la molécule de ferritine (VALDIGUIE, 2000).

### ❖ Hémossidérine

Forme stable de réserve martiale, elle ne libère son fer que très lentement. C'est un complexe fer-protéine qui dériverait d'une digestion lysosomale des agrégats de ferritine (DOUDI et ATIA, 2014). Elle se trouve, comme la ferritine, dans les macrophages du SRH (système réticulohistiocytaire) et dans les hépatocytes où on peut la mettre en évidence par la coloration de Pérois au bleu de Prusse (VALDIGUIE, 2000).

## II.12. Les pertes de fer

Le fer est recyclé dans l'organisme et les besoins doivent juste compenser les pertes :

- ✓ Pertes régulières : dont la plus importante est la desquamation des cellules intestinales épithéliales. S'y associent des pertes faibles par la bile, la peau et l'urine ; (VALDIGUIE, 2000).
- ✓ Pertes épisodiques : liées aux hémorragies, aux pertes menstruelles, à la grossesse et à l'allaitement (VALDIGUIE, 2000).

### II.13. La régulation du métabolisme du fer

La régulation des entrées selon les besoins occupe une place centrale dans le métabolisme du fer (CATTAN, 2004) qui doit donc être strictement contrôlé pour éviter l'apparition de situations pathologiques (MCKIE et *al.*; 2001).

#### II.13.1. La régulation intracellulaire de l'absorption intestinale

L'identification de toutes ces protéines de transport, notamment DMT1, Dcyt B et FPN, a été d'une grande importance pour les études de la régulation de l'absorption du fer à l'échelle cellulaire et moléculaire (ANDERSON et FRAZER, 2005). Le niveau d'expression de chacune d'elles est contrôlé par de multiples voies, dépendant de la composition en fer du régime alimentaire et des besoins en fer de l'organisme (DOUDI et ATIA, 2014). Les résultats de l'étude de Donovan et *al.* montrent que le facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie (HIF) et le système iron responsive element / iron regulatory proteins (IRE/IRP) sont des acteurs principaux dans les processus de régulation intracellulaire (DONOVAN et *al.*, 2005). L'isoforme HIF-2 induit l'expression simultanée de ces trois protéines, donc, il permet l'augmentation de l'absorption intestinale du fer en cas de carence. Cependant, le système IRE/IRP reste la voie qui a été la plus étudiée (BEKKEL, 2013). Les IRE sont des motifs nucléotidiques en forme de tige-boucle situés sur certains ARNm et reconnus par les deux protéines régulatrices, IRP1 et IRP2, qui jouent le rôle de senseurs du fer (MASTROGIANNAKI et *al.*, 2009). L'ARNm de DMT1 comporte un IRE à l'extrémité 3' non codante et il est stabilisé par IRP (BEKKEL, 2013). En revanche, l'ARNm de FPN possède un IRE à l'extrémité 3' non codante et les IRP inhibent sa traduction.

L'inactivation spécifique d'IRP1 et IRP2 dans l'intestin chez la souris diminue nettement DMT1 et augmente FPN, entraînant ainsi la mort de l'épithélium intestinal (GALY et AL, 2008). Ces résultats montrent le rôle crucial des IRP dans le contrôle de l'homéostasie intracellulaire du fer dans les entérocytes et dans le contrôle de l'expression de DMT1 et de FPN (BEKKEL, 2013). Par ailleurs, l'ARNm DMT1 est exprimé sous de multiples isoformes avec et sans l'élément 3'UTR non codant et récemment, une nouvelle isoforme de FPN dépourvue de IRE a été également identifiée dans l'intestin (ZHANG DL et *al.*, 2009) ; Ces isoformes (non-IRE) doivent jouer un rôle important dans l'homéostasie générale du fer puisqu'elles peuvent permettre aux cellules intestinales d'absorber le fer vers l'organisme indépendamment de leur propre contenu en fer en cas de carence (BEKKEL, 2013).

#### II.13.2. Régulation systémique de l'absorption intestinale

Cette régulation est assurée par l'hepcidine d'origine hépatique qui est l'hormone centrale de régulation du fer (DINE et *al.*, 2010). L'hepcidine est un peptide cationique de 25 AA, doté d'activité microbienne *in vitro*. Son gène humain antimicrobien peptide (HAMP) est situé sur le chromosome 19 (OMAR et *al.*, 2006). Le premier lien entre l'hepcidine et le métabolisme du fer a été établi par (OMAR et *al.*, 2006) qui ont montré que l'hepcidine augmente en cas de surcharge martiale et diminue en cas de déficit en fer (OMAR et *al.*, 2006). L'hepcidine se fixe sur la ferroprotéine, le seul exportateur de fer connu, à la surface des entérocytes, des hépatocytes et des macrophages (GUDJONCIK, 2018). Cette interaction provoque l'ubiquitinylation, l'internalisation et la dégradation de la ferroprotéine (FPN), entraînant ainsi la séquestration du fer dans ces cellules (GUDJONCIK, 2018).

Dans les cellules duodénales, plusieurs travaux récents ont fait état d'un mécanisme différent, ou l'hepcidine entrainerait dans un premier temps une diminution de l'expression de DMT1 plutôt que celle de la FPN (EL AZAMI, 2013) En revanche, une augmentation permanente de l'hepcidine comme dans un modèle de souris transgénique par exemple, finit par induire une disparition complète de FPN à la membrane entérocytaire (VIATTE et *al.*, 2006). La boucle de régulation de la production hépatique d'hepcidine et de la quantité de fer circulant (figure 11 et 12).

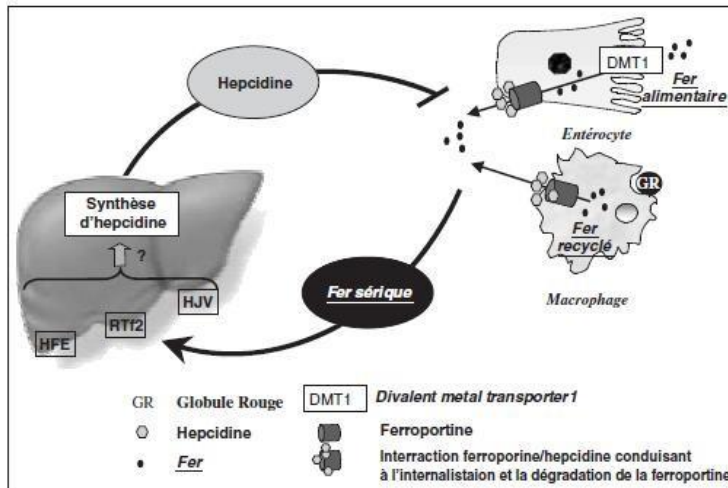


Figure 11 : Boucle de régulation de la production hépatique d'hepcidine et de la quantité de fer circulant (VAULONT, 2006).

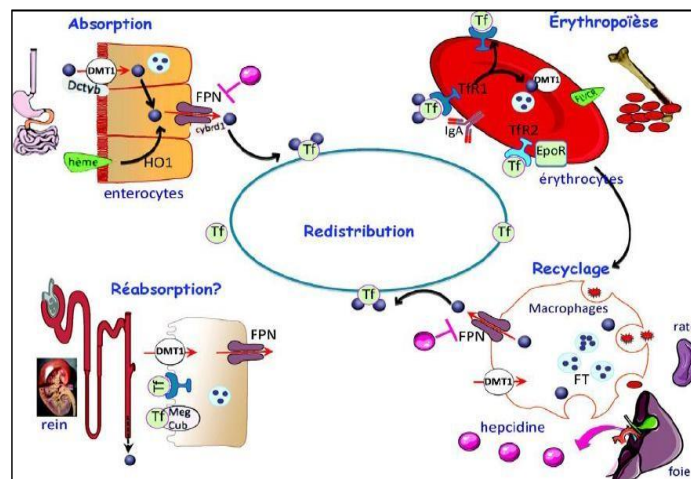


Figure 12 : Homéostasie du fer (BEAUMONT et KARIM, 2013).

L'anémie est un problème de santé répandu à l'échelle mondiale, affectant tous les pays. L'anémie ferriprive, principalement causée par une carence en fer, a des conséquences importantes tant pour la femme enceinte que pour la santé future de son enfant.

### III.1. Définition de la grossesse

Ensemble des phénomènes qui se déroulent entre la fécondation et l'accouchement, durant lesquels l'embryon, puis le fœtus se développent dans l'utérus maternel (GUILLONU et MOIGNGEO, 1995). La grossesse dure en moyen neuf mois, regroupé en trois trimestres, commençant à la fécondation pour finir par l'accouchement.

La durée d'une grossesse normale est de 41 semaines d'aménorrhée. Avant 37 semaines d'aménorrhée, l'accouchement est dit prématuré, après 41 semaines et 3 jours, on parle alors de terme dépassé (DOMAR, 2006).

### III.2. Modifications hématologiques au cours de la grossesse

La grossesse entraîne de profondes modifications de l'hémogramme qu'il est essentiel de connaître pour pouvoir interpréter correctement les examens destinés à diagnostiquer une anémie (LANSAC et MGNIN, 2008). En effet, le volume total sanguin augmente d'environ 40% au cours de la grossesse. Cette variation est en rapport avec une augmentation du volume plasmatique et du volume globulaire total. L'accroissement du volume érythrocytaire est progressif de la fin du premier trimestre (12 Semaines d'Aménorrhée) au terme de la grossesse, la masse érythrocytaire à terme étant majorée de 15 à 20% par rapport aux valeurs pré-gravidiques. Cette augmentation est proportionnellement moins importante que celle du volume plasmatique, ce qui entraîne une hémodilution responsable d'une diminution physiologique du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite (LANSAC et MGNIN, 2008).

L'augmentation du volume érythrocytaire est essentiellement en rapport avec un accroissement de l'érythropoïèse dont l'augmentation explique en partie la majoration des besoins en fer surtout au cours des 6 derniers mois (LANSAC et MGNIN, 2008). Le tableau (VI) ci-dessous illustre le volume sanguin pendant la grossesse (LANSAC et MGNIN, 2008).

**Tableau VI** : Le volume sanguin durant la grossesse (LANSAC et MGNIN, 2008).

	Situation de départ	A 36 semaines
<b>Plasma</b> (Volume en ml)	2300	3300 augmente
<b>Erythrocytes</b> (Volume en ml)	1700	1900 augmente
<b>Volume sanguin</b> (En ml)	4000	5200 augmente
<b>Hémoglobine</b> (En g/dl)	14	12 diminue
<b>Hématocrite</b> (En%)	42	36 diminue

### III.3. Les besoins en fer au cours de la grossesse

Pendant la grossesse, les femmes ont besoin de plus de fer pour soutenir l'augmentation de la masse des globules rouges maternels. Celui-ci fournit pour la croissance du fœtus et du placenta (BEGUIN, 2002). Le contenu en fer du fœtus de 20 semaines est inférieur à 30 mg, mais atteint 270 mg chez le nouveau-né à terme. Ainsi la vitesse de déposition du fer devrait être dix fois plus élevée (2mg/j) pendant la seconde que pendant la première moitié de la grossesse pour faire face aux besoins fœtaux (AYOUBI et *al.*, 2012). Cependant, ces besoins ne représentent qu'une fraction (30%) de la quantité de fer nécessaire pendant la grossesse. On estime que le placenta en contient de 30 à 175 mg, que l'augmentation de la masse globulaire maternelle nécessite 200 à 600 mg et que les pertes sanguines maternelles au moment de la naissance représentent 100 à 250 mg, aboutissant ainsi à un besoin total de 1000 mg (MASKAOUI, 2013).

L'habilité pour l'organisme à répondre à cette augmentation des besoins dépend de l'état des réserves en fer avant la grossesse, de l'apport alimentaire en fer et également de son absorption. Le déficit en fer fréquent durant la grossesse indique la difficulté de l'adaptation physiologique à répondre aux nouveaux besoins (MEZDOUD, 2018). Lorsque les besoins sont transcrits en besoin quotidiens, la distribution apparaît hétérogène selon les trimestres. Ils diminuent en début du premier trimestre, et augmentent de 4 à 6mg/jour au cours du 2<sup>ème</sup> et du 3<sup>ème</sup> trimestre jusqu'au 10 mg/jour vers la fin de la gestation (ALLEN, 1997). Le tableau (VII) ci-dessous illustre les besoins en fer pendant la grossesse (FAVIER et HININGER, 2004).

**Tableau VII :** Les besoins en fer au cours de la grossesse (FAVIER et HININGER, 2004).

	Fer (mg)
Fœtus	290
Placenta	25
Sang	500
Urine, suer...	240
Besoin de supplimentation estimés	2,6 mg / jour
T= 80 mg	
T2= 390mg	
T3= 585 mg	
Apports alimentaires	12,2 à 13,8
Absorption d'origine alimentaire	1,3

### III.4. Le métabolisme de fer au cours de la grossesse

#### III.4.1. L'absorption du fer durant la grossesse

Au début de grossesse, la capacité d'absorption diminue autour de 1 à 2,5%, passant à 10% à 24 semaines et pouvant augmenter de 5 à 9 fois entre le 3<sup>ème</sup> et le 1<sup>er</sup> trimestre. (SOKHNA, 2011). En partant d'un repas équilibré, mélangeant des apports d'origines héminique et non héminique, les quantités quotidiennes en fer absorbé s'inscrivent respectivement autour de 0,4, 1,9 et 5 mg pour le 1<sup>er</sup>, le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse. Cependant, le taux d'absorption demeure élevé dans les mois qui suivent l'accouchement, permettant ainsi d'aider à la restauration des réserves (BOTHWELL, 2000).

### III.4.2. Adaptation du métabolisme du fer au cours de la grossesse

Au cours de la grossesse, le métabolisme maternel du fer s'adapte aux besoins du fœtus : le placenta riche en récepteurs de la transferrine, permet, par un phénomène d'endocytose, la captation du fer depuis l'espace maternel et son transfert puis son relargage vers l'espace fœtal. Le fer fixé sur la transferrine maternelle est transféré sur la transferrine placentaire puis fœtale avant d'être distribué aux différents tissus (SHERWOOD *et al.*, 1998).

### III.4.3. Mécanisme de transfert du fer depuis l'espace maternel au fœtus

Le transfert du fer de la mère est soutenu par une augmentation substantielle de l'absorption du fer pendant la grossesse et est réglementé par le placenta (MASKAOUI, 2013). En général, la ferritinémie chute de façon marquée entre les 12<sup>èmes</sup> et 25<sup>ème</sup> semaines de gestation, probablement en raison de l'utilisation du fer pour l'expansion de la masse de globules rouges de la mère. (MPAWENIMANA, 2010). La plupart des transferts de fer pour le fœtus se produit après 30 semaines de gestation, ce qui correspond à la durée où l'efficacité de l'absorption du fer par l'organisme maternel est maximale (MASKAOUI, 2013). La transferrine transporte le fer sérique de la circulation maternelle aux récepteurs de la transferrine située sur la surface apicale du syncytiotrophoblaste placentaire. L'Holo transferrine est endocytose, le fer est libéré, et l'apotransferrine repasse dans la circulation maternelle (MPAWENIMANA, 2010). Le fer libre se lie alors à la ferritine dans les cellules du placenta où il est transféré à l'apotransferrine, qui entre en contact du côté fœtal du placenta. Il y a sortie de l'holotransferrine du placenta vers la circulation fœtal (MASKAOUI, 2013). Ce système de transfert placentaire du fer régule le transport du fer au fœtus. Lorsque le statut en fer de la mère est pauvre, il y a une augmentation du nombre de récepteurs placentaires de la transferrine permettant d'optimiser le captage du fer par le placenta. Le transport du fer excessif pour le fœtus peut être empêché par la synthèse placentaire de la ferritine (MPAWENIMANA, 2010). Ce système unidirectionnel fonctionne même en cas de déficit maternel en fer. En cas de déficit en fer de transport, le fœtus agit en prédateur puissant, en s'accaparant du fer des réserves maternelles sous forme de ferritine (MASKAOUI, 2013).

A l'épuisement de ces dernières, la carence martiale se déclare. La capacité de ce système peut être compromise pour maintenir le transfert de fer au fœtus lorsque la mère a une carence martiale (MPAWENIMANA, 2010).

## III.5. Exploration biologique de statut martial

### III.5.1. Bilan martial

#### III.5.1.1. Le fer sérique : La sidérémie

Bien que le dosage du fer sérique (ou plasmatique) reste inscrit à la nomenclature des actes de biologie médicale, sa mesure isolée n'a pas d'intérêt (EL AZAMI, 2013).

A l'état normal ce dosage correspond à la détermination :

- Du fer lié à la transferrine (pour plus de 95 %) ;
- Du fer non lié à la transferrine (pour moins de 5 %) ;

A l'état pathologique le dosage peut inclure en plus :

- Le fer hémoglobinique (hémolyse) ;
- Le fer fixé sur d'autres protéines de transport que la transferrine (hémochromatose)

- Le fer ferritinémies (nécrose cellulaire intense) (VALDIGUIE, 2000).

Son taux varie de 13 à 20 $\mu$ mol/l (70 à 110 $\mu$ g/100ml). Une anémie dont la sidérémie est inférieure à ce taux est hyposidérémique sinon elle est normosidérémique (RAHMANI et *al.*, 2018). Il est élevé dans les surcharges en fer (hémosidérose, hémochromatose), les hépatites et cirrhoses et dans l'alcoolisme (DASSONNEVILLE, 2015). Son taux varie également en fonction de son renouvellement. Il est abaissé dans les polyglobulies, les régénérations très intenses et il est élevé dans les insuffisances médullaires par aplasie ou érythropoïèse inefficace (DASSONNEVILLE, 2015).

### III.5.1.2. Dosage de la ferritine plasmatique : ferritinémie

La ferritine est une protéine de stockage du fer, qui est surtout présente à l'intérieur des cellules. Elle ne fait que transiter dans la circulation sanguine. Elle permet de réguler l'absorption intestinale du fer en fonction des besoins (YAMEGO, 2009).

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

La diminution de la ferritine sérique est le test le plus sensible et le plus précoce d'une carence martiale (DASSONNEVILLE, 2015). Par contre, une hyperferritinémie n'indique pas toujours une surcharge en fer, car la ferritine peut être augmentée pour d'autres raisons comme l'inflammation ou la cytolyse (BROGLIO, 2010). C'est aussi le paramètre qui permet de juger de la restauration des réserves en fer (DASSONNEVILLE, 2015). En cas de carence martiale, une mobilisation rapide des réserves en fer s'effectue aux dépens de la Ferritine. C'est pour cela que c'est la première valeur biologique qui se dégrade en cas de carence en fer (RAHMANI, 2018).

### III.5.1.3. Dosage de la transferrine

C'est la protéine sérique qui fixe le fer et le transporte. Elle est saturée à 30% et à un taux normal de 3 à 4g/l. On évalue la capacité totale de fixation du fer de la transferrine et le coefficient de saturation précocement perturbé si carence (BROGLIO, 2010). La diminution des réserves en fer entraîne une augmentation de la transferrine alors qu'une surcharge martiale la diminue (RAHMANI, 2018).

Des méthodes immunochimiques permettent maintenant de doser la transferrine. L'intérêt est double :

- Apprécier la capacité de synthèse du foie, en rapport avec les réserves de fer de l'organisme,
- Calculer d'une façon plus correcte la capacité totale de fixation et le coefficient de saturation (VALDIGUIE, 2000).

### III.5.1.4. La capacité totale de fixation de fer (CTF)

La capacité totale de fixation en fer du sérum est la mesure de la capacité des protéines sériques, notamment la transferrine, à fixer le fer. C'est la concentration en fer maximale que les protéines peuvent lier (LAZAR et *al.*, 2012). Son taux normal est compris entre 250 et 400 $\mu$ g/100ml. On l'obtient en multipliant le taux de transferrine par 25 (RAHMANI, 2018).

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

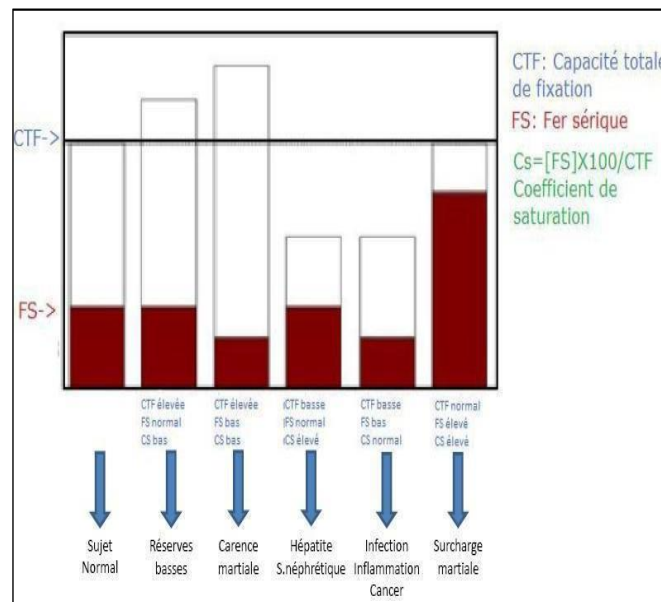
La CTF augmente au cours des carences martiales pour compenser la baisse du fer (DASSONNEVILLE, 2015).

**III.5.1.5. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST)**

Le CST est calculé selon la formule :

$$\text{CST} = \text{fer sérique} / \text{TIBC (Total iron-binding capacity) ou CTF.}$$

C'est un bon indicateur du transport du fer et de sa diffusion tissulaire. Toute diminution de ce coefficient au-dessous de 15 % traduit sans aucun doute une diminution de la livraison du fer à l'érythropoïèse. A l'opposé, toute augmentation de ce coefficient au-delà de 55 % témoigne d'un danger de surcharge tissulaire en fer du type hémochromatose (WAGNER, 2000). Le diagramme des différents bilans martiaux en fonction de l'état physiopathologie (DASSONNEVILLE, 2015).



**Figure14** : Diagramme des différents bilans martiaux en fonctions de l'état physiopathologique (DASSONNEVILLE, 2015).

**III.5.1.6. Dosage du récepteur soluble de la transferrine (RsTf)**

Le taux des récepteurs soluble de la transferrine et traduit l'activité érythropoïétique. Il est élevé en cas de carence en fer et n'est pas affecté en cas d'anémie inflammatoire. Il a donc un rôle dans le diagnostic différentiel (DASSONNEVILLE, 2015) et lorsqu'il est couplé à la mesure des réticulocytes, il mesure l'efficacité de l'érythropoïèse (LAZAR et al., 2012).

**III.5.2. Paramètres hématologiques**

La Numération Formule Sanguine (NFS), également connue sous le nom de bilan hématologique classique associé à un bilan explorant la charge martiale dans l'organisme (BROGLIO, 2010).

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

- La numération érythrocytaire (nombre d'hématies) ;
- La concentration en hémoglobine ;
- L'hématocrite ;

- Les constantes érythrocytaires (VGM, TCMH, CCMH).

Chez la femme enceinte, le nombre de globules blancs et de plaquettes est normal ou très légèrement augmenté en raison d'une hyperactivité médullaire (BROGLIO, 2010).

**Hémoglobine** : Lorsque les réserves en fer sont épuisées, la production d'hémoglobine (Hb) est altérée et une anémie apparaît. Pour la femme enceinte les valeurs seuils de l'anémie sont <11g/dl au 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse et < 10,5g/dl au second trimestre (BROGLIO, 2010).

**VGM** : C'est le terme utilisé pour désigner la taille d'une hématie, il s'agit d'une valeur calculée comme suit : Hématocrite / Nombre des érythrocytes par litre, et qui s'exprime en micromètres cube. Sa valeur physiologique est de 83 à 97 µm<sup>3</sup> (ZITOUNI et BZLKEBIR, 2016). Le VGM est mesuré par les automates de formule sanguine ou calculé dans les techniques manuelles selon la formule :

$$\text{VGM} = \text{Hct} / \text{GR} \text{ (BENBACHIR et NAAS, 2017).}$$

**TCMH** : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine. S'il y a carence en fer, cette teneur diminue et passes-en dessous de 32pg, on parle d'hématies hypochromes (BROGLIO, 2010). Elle est calculée selon la formule :

$$\text{TCMH} = \text{Hb} / \text{GR} \text{ (MARIO et PERNET, 2007).}$$

**CCMH** : Correspond à la saturation du GR en hémoglobine, (LAZAR et *al.*, 2012). Il est mesuré directement par certains automates de numération sanguine (BENBACHIR et NAAS, 2017). Ou bien Calculée selon la formule :

$$\text{CCMH} = \text{Hb} / \text{Hct}$$


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

Figure 14 : L'hémogramme (DASSONNEVILLE, 2015).

## IV.1. Carence martiale et déficit fonctionnel de fer

### IV.1.1. Définition

La carence martiale signifie que la quantité totale de fer dans l'organisme est diminuée (BROGLIO, 2010). En cas de pertes supérieures aux apports, l'organisme puise sur ses réserves et une carence s'installe. Elles relèvent soit d'une perte excessive ou d'un manque d'apport (VALIDIGUIE, 2000).

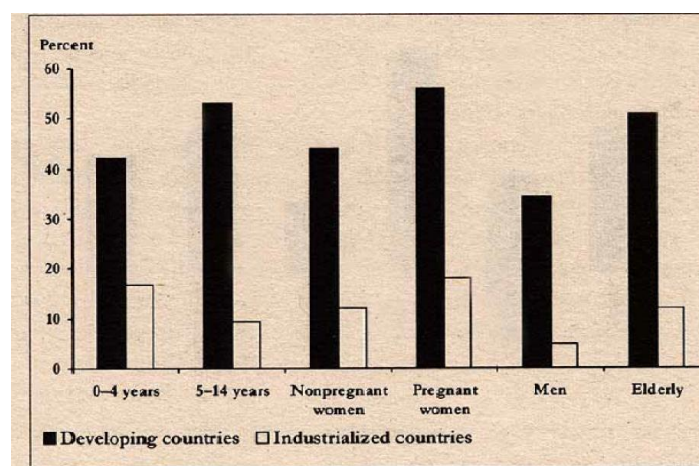
### IV.2. Épidémiologie de la carence martiale

La carence en fer est aujourd'hui la maladie nutritionnelle la plus répandue dans le monde, elle touche surtout les femmes, en particulier lors de la grossesse (DILLON, 2000). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), elle toucherait 2,15 milliards d'individus soit un tiers de la population mondiale (OMS) (MPAWENIMANA, 2010).

La carence martiale est la première cause d'anémie (ESPANEL et al., 2007). Dans les pays en voie de développement, les taux de prévalences les plus élevées se retrouvent chez les femmes enceintes avec 56% suivies directement des enfants scolarisés 53%. Cependant dans les pays industrialisés, les femmes enceintes ne sont touchées qu'à raison de 18%, suivies par les enfants en préscolaires à raison de 17% (ABOUSSALEH et al., 2011).

L'anémie par carence martiale chez la femme enceinte est liée le plus souvent à des régimes pauvres en fer. Les conséquences de ces anémies gravidiques sur le fœtus sont très discutées, avec des résultats contradictoires, notamment sur le taux de prématurité et le poids de naissance (EL GUINDI et al., 2004). La figure 16 ci-dessous illustre la prévalence de l'anémie par groupe d'âge dans les pays industrialisés et en développement 1998 (UNIONNATIONS, 2000).

Dans le monde en développement bien que plusieurs causes puissent être à l'origine des anémies, (paludisme, et autres parasitoses, hémorragies, affections congénitales ou maladies chroniques), elles sont dues le plus souvent à une déficience alimentaire chronique avec pour conséquence un manque de fer (ACC/SCN, 2000). Toutefois il n'y a pas forcément un déficit quantitatif en fer dans le régime, mais quasiment un problème de biodisponibilité du fer dans le régime alimentaire (NIKIEMA et al., 2010). Le recensement de l'anémie par groupe d'âge dans les pays industrialisés et en développement, 1998 (UNIONNATIONS, 2000).



**Figure 15 :** Prévalence de l'anémie par groupe d'âge dans les pays industrialisés et en développement, 1998 (UNIONNATIONS, 2000).

### IV.3. Physiopathologie

Les besoins en fer augmentent progressivement et considérablement au cours de la grossesse, à l'origine de mécanismes d'adaptation physiologique (mobilisation des réserves martiales par le placenta et le fœtus pendant la grossesse et augmentation des capacités d'absorption intestinale) (BEUCHER *et al.*, 2011). En cas de non compensation de ces besoins par des apports (alimentaires situation très fréquente), l'organisme va puiser le fer de ses réserves (MPAWENIMANA, 2010).

La carence martiale évolue en deux étapes :

- Une diminution des réserves en fer sans anomalie de l'hémogramme ;
- Puis un retentissement de la carence en fer sur l'érythropoïèse avec l'apparition d'une anémie (KHUNG, 2011).

### IV.4. De la carence en fer à l'anémie

Le fer est nécessaire à la synthèse mitochondriale de l'hème au niveau de l'érythroblaste. Cette synthèse entraîne la consommation du fer des réserves qui peut conduire à une anémie mais seulement au terme d'une évolution qui se fait en 3 phases (DASSONNEVILLE, 2015).

#### Phase 1 : carence latente

C'est la moins sévère, la baisse des réserves est diagnostiquée par un abaissement du taux de la ferritine plasmatique. Ce stade initial de la carence ne s'accompagne pas de troubles physiopathologiques, mais constitue un état vulnérable (DILLON, 2000).

#### Phase 2 : carence installée

L'épuisement des réserves est suivi de la baisse du taux de fer sérique et l'augmentation de la concentration de la transferrine. La capacité de fixation croît tandis que le coefficient de saturation (CS) de la transferrine chute (BRUNAT *et al.*, 1993). Le rapport des deux (fer et transferrine), ou coefficient de saturation de la transferrine, diminue en conséquence et reflète l'insuffisance du transport du fer vers les cellules assurant l'érythropoïèse (DASSONNEVILLE, 2015). Les paramètres de l'hémogramme ne sont pas encore perturbés mais apparaît déjà une diminution de la TCMH qui précède la baisse du VGM (BURNAT *et al.*, 1993).

#### Phase 3 : l'anémie

Tous les paramètres précédemment affectés se détériorent : la ferritine et le fer sérique diminuent, de même que la saturation en fer de la transferrine (CS) tandis que la transferrine et la capacité totale de fixation du fer (TIBC) augmentent de manière significative. (BURNAT *et al.*, 1993).

Lorsque le fer n'est plus délivré en quantité suffisante aux érythroblastes. La synthèse de l'hémoglobine diminue, et l'activité mitotique des érythroblastes augmentant, il se forme une microcytose (VGM <80fl). L'érythropoïèse est limitée par la diminution de synthèse de l'Hb, ce qui provoque bien une anémie peu régénérative voire arégénérative car la carence est centrale (Broglio, 2010). Alors L'hémogramme révèle une baisse du VGM (microcytose) et une baisse de la TCMH signant l'hypochromie puis de la concentration corpusculaire moyen en hémoglobine (CCMH), ce dernier paramètre n'est pas un bon marqueur de cette pathologie (BURNAT *et al.*, 1993).

### IV.5. Etiologies

La carence martiale résulte d'une balance négative du métabolisme du fer (BENBACHIR et NAAS, 2017). On distingue classiquement les carences d'apport et les pertes excessives, on peut y ajouter des problèmes d'utilisation du fer (BAUDIN, 2012).

#### IV.5.1. Carences d'apport

Pour rappel, Les besoins en fer sont deux fois plus importants pendant les six premiers mois de la grossesse afin de répondre à l'augmentation de la masse sanguine de la mère et du fœtus (BAUDIN, 2012). Une carence en fer peut donc apparaître :

- Lorsque l'alimentation est pauvre en fer, notamment en fer héminique (ce qui est le cas lors des régimes végétariens stricts et végétaliens).
- L'augmentation des besoins physiologiques lors de la grossesse, (DASSONNEVILLE, 2015).
- Par malabsorption digestive (soit des pathologies gastriques comme les gastrites atrophiques a chloridriques et les gastrectomies totales ou partielles. Soit des pathologies intestinales comme la maladie cœliaque et le court-circuit duodéno-jéjunal (DASSONNEVILLE, 2015). Chez la femme enceinte, ces carences sont d'autant plus profondes que les grossesses sont rapprochées et multiples (BROGLIO, 2010).

#### IV.5.2. Déperditions sanguines

L'étiologie la plus fréquente résulte d'hémorragies minimes et chroniques (mésestimées ou méconnues) (BENBACHIR et NAAS, 2017). Elle peut être soit digestifs chroniques (ulcères gastriques, hémorragies intestinales ou rectales), soit gynécologiques chroniques ou itératifs (ménorragies, maladies hémophiliques à taux bas...). (BAUDIN, 2012).

#### IV.5.3. Anomalies congénitales ou acquises du métabolisme du fer

Moins fréquemment, les anomalies congénitales ou acquises du métabolisme du fer peuvent être causées par :

- Défaut de transport : hypo- ou atransferrinémie congénitale ou hypotransferrinmie acquise ;
- Défaut de la voie d'acquisition du fer par les érythroblastes : déficit en TfR ou déficit en DMT1 ;
- Défaut de régulation de l'hépcidine (IRIDA : Iron-refractory iron deficiency anemia). La figure (16) ci-dessous illustre les différentes étiologies de la carence martiale et de l'anémie gravidique (MPAWENIMANA, 2010).

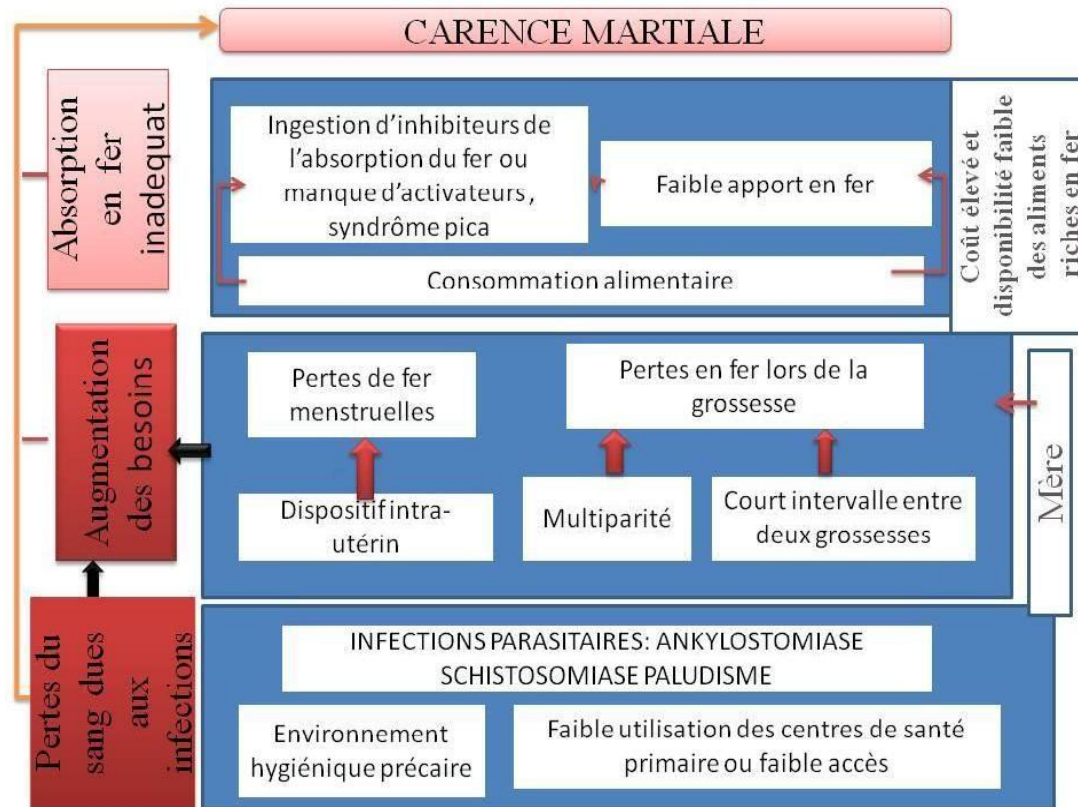


Figure 16 : différentes étiologies de la carence martiale et de l’anémie gravidique (MPAWENIMANA, 2010).

## IV.6. L’anémie par carence martiale, l’anémie ferriprive au cours de grossesse

### 6.1. Définition de l’anémie

L’anémie ferriprive se caractérise par une baisse de la ferritinémie, une diminution du coefficient de saturation de la sidérophiline, une augmentation de la transferrine, une microcytose, et enfin, le développement de l’anémie lors d’une carence en fer. La supplémentation en fer permet de corriger ces paramètres dans l’ordre inverse.

Lorsqu’il y a une carence en folate associée, la microcytose peut être absente. En plus des besoins accrus en fer pendant la grossesse, diverses maladies chroniques peuvent également être responsables de la carence en fer sur le plan physiologique. On peut également retrouver un défaut d’apport en protéines animales, un défaut d’absorption dans les pathologies cœliaques et la maladie de Cohn ou des hémorragies digestives ou gynécologiques (TRAUSSARD, 2007).

Un manque d’apport de protéines animales, des problèmes d’absorption dans les maladies cœliaques et la maladie de Crohn, ainsi que des saignements digestifs ou gynécologiques peuvent également contribuer à la carence en fer.

Seulement 3 à 6% du fer présent dans l’alimentation est normalement absorbé par l’intestin. L’absorption du fer est un processus actif qui se déroule principalement dans la partie supérieure de l’intestin grêle. Le cobalt (Co), le zinc (Zn), le cuivre (Cu) et le manganèse (Mn) sont en concurrence avec le fer pour l’absorption intestinale.

L’anémie ferriprive, due à une carence en fer, est la carence en micronutriments la plus répandue dans le monde, principalement en raison de problèmes nutritionnels. Cette condition affecte principalement les enfants, les femmes enceintes et les femmes en âge de procréer.

L'anémie par carence martiale survient lorsque les réserves de fer de l'organisme sont épuisées (environ 4 g de fer dans le corps, dont 70 % est contenu dans l'hémoglobine), ce qui entraîne un défaut de formation d'hémoglobine dans les globules rouges, ce qui se manifeste par une microcytose. La carence en fer est le trouble nutritionnel le plus répandu à travers le monde, affectant de nombreux enfants et femmes dans les pays en développement. C'est également la seule carence en nutriments répandue dans les pays industrialisés. L'anémie due à la carence en fer est un facteur important des décès maternels, contribuant à environ 20% des cas. Les carences en fer d'origine alimentaire sont rares ; elles sont observées chez les végétariens stricts (végétaliens), les jeunes filles souffrant d'anorexie mentale, les patients ayant des problèmes de l'intestin grêle ou une maladie cœliaque, ainsi que chez les femmes ayant eu des grossesses répétées et rapprochées. L'anémie ferriprive est une complication fréquente de la grossesse, constituant la principale cause d'anémie chez les femmes enceintes, touchant plus de 90% des cas. Le tableau VII illustre la valeur de l'hémoglobine et les éléments cliniques des différents stades de l'anémie chez les femmes enceintes (MATTIOLI, 2014).

**Tableau VIII** : La valeur de l'hémoglobine et éléments clinique des différents stades de l'anémie chez les femmes enceintes (MATTIOLI, 2014).

	Clinique	Taux d'hémoglobine
Non anémiée	∅	≥ 11 g/dl
Anémie légère	pâleur palmaire ou conjonctivale, fatigue	10 – 10,9 g/dl
Anémie modérée		7 – 9,9 g/dl
Anémie sévère	pâleur palmaire ou conjonctivale sévère ; tachypnée >30resp/min, faible résistance à l'effort	≤ 7 g/dl

## 6.2. Diagnostique de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte

L'OMS, en 2003, préconise un dépistage de l'anémie à la première consultation de grossesse et la recherche de signes cliniques en faveur d'une anémie à chaque consultation prénatale (CAROFF-PETILLON, 2008). Le diagnostic se fait par une numération érythrocytaire et la détermination de la ferritine sérique (BREYMANN et *al.*, 2009).

Le diagnostic d'anémie ferriprive est donc posé devant une anémie microcytaire (VGM abaissé) hypochrome (faible charge en hémoglobine) initialement arégénérative et une ferritine plasmatique abaissée. Le dosage du fer sérique (abaissé) et la mesure de la capacité totale de saturation de la transferrine (augmentée), moins sensibles et moins spécifiques, peuvent être utiles si la ferritine est normale ou augmentée (par exemple en cas de syndrome inflammatoire) (DASSONNEVILLE, 2015).

Le tableau (IX) indique les caractéristiques biologiques de l'anémie ferriprive (LEGROUX et LUCAS, 2011).

**Le tableau IX :** Les caractéristiques biologiques de l'anémie ferriprive (LEGROUX et LUCAS, 2011).

#### IV.6.3. Diagnostiques différentiels

	Fer	Transferrine	Ferritine
Carence en fer	↓	↑	↓
Syndrome inflammatoire	↓	↓ ou Normal	↑
Thalassémie	↑ ou Normal	Normal	Normal

Plusieurs syndromes anémiques existent. Il faut les différencier car ils ne justifient pas de traitement martial, à l'exception de l'anémie microcytaire, hypochrome et régénérative qui signe l'anémie par carence martiale simple :

- L'anémie inflammatoire,
- Les thalassémies mineures,
- L'anémie par carence en folates,
- L'anémie par carence en vitamine B12,
- L'anémie par carence combiné en fer/folates,
- L'anémie hémolytique,
- L'hémodilution physiologique de la grossesse (BROGLIO, 2010).

#### IV.6.4. Signes cliniques de l'anémie ferriprive

##### Signes généraux

- Pâleur cutanéomuqueuse,
- Asthénie physique et morale,
- Défaut de concentration, difficultés de mémorisation,
- Tendance dépressive.

##### Signes neurologiques

- Les vertiges, céphalées,
- Bourdonnements d'oreilles.

##### Autres signes associés

- Glossite : la langue est rouge, douloureuse et dépaillée ; Perlèche ;
- Troubles digestifs : une dysphagie ainsi qu'une gastrite (visible à la fibroscopie) sont fréquente ;
- Troubles des phanères :
  - Cheveux cassants ;
  - Ongles striés, cassants, déformés en cupules,
  - Apparition de perlèches commissurales,
  - Assèchement des lèvres.

#### IV.6.5. Conséquences de l'anémie ferriprive

L'anémie pendant la grossesse augmente le risque périnatal pour la mère et le nouveau-né, et la mortalité infantile globale (OMS, 2008 ; HARVEY T, 2011).

Outre ses effets généraux sur la santé de la femme, l'anémie du début de grossesse, même légère, lorsqu'elle est ferriprive, est un facteur de risque d'accouchement prématuré, et un facteur de retard de croissance chez l'enfant à naître. Elle est donc en lien avec la morbi-mortalité néonatale (OMS, 2008 ; HARVEY T, 2011). Il est à noter également que la carence martiale maternelle même isolée a pour conséquence un retard dans les acquisitions psychomotrices chez l'enfant (OMS, 2001).

L'anémie sévère de la femme enceinte augmente le risque maternel en cas d'hémorragie de la délivrance et d'infections puerpérales, et donc est en lien avec une augmentation du risque de morbidité et de mortalité maternelle (OMS, 2008 ; HARVEY T, 2011). Les anémies de la grossesse peuvent également présenter un coût non négligeable en termes de soins car elles peuvent nécessiter dans leurs formes modérées à sévères des traitements par le fer injectable ou par transfusions de culots globulaires qui sont des soins spécialisés et coûteux en termes de mise en œuvre de moyens (techniques et humains) et en terme financier. (HARVEY T, 2011).

#### IV.6.6. Explorations du métabolisme du fer

Le fer de l'organisme est divisé en deux compartiments :

Le compartiment de réserve qui représente 30% du fer total, situé dans les cellules réticuloendothéliales du foie, de la rate, de la moelle osseuse et dans les hépatocytes. A ce niveau le fer est sous forme de ferritine et d'hémosidérine.

Le compartiment fonctionnel est composé de plusieurs protéines essentielles qui utilisent le fer comme cofacteur, l'hémoglobine est la protéine la plus importante puisque 65% du fer total y est intégré. Il existe un va et vient entre ces deux compartiments, le fer étant alors lié dans le plasma à la transferrine ou sidérophiline à moins de 0,1% seulement du fer total. Mais ce secteur est très actif puisque le fer est renouvelé environ 10 fois par 24 heures. Ainsi la concentration en fer dans le plasma est extrêmement variable d'un moment à l'autre de la journée. C'est pourquoi l'exploration du métabolisme du fer nécessite l'exploration de ces trois secteurs :

- Le compartiment de réserves en fer ;
- Le compartiment érythrocytaire ;
- Le compartiment plasmatique.

Le fer dans le système réticuloendothélial principalement au niveau hépatique est stocké au sein de la ferritine qui est une macromolécule protéique pouvant contenir 4500 atomes de fer. La mesure directe du fer tissulaire impose de pratiquer une biopsie hépatique qui trouve son intérêt dans les surcharges en fer, mais il, est possible de recourir pour mettre en évidence la surcharge. L'exploration indirecte du pool de réserve repose sur la mesure de la ferritine sérique qui est corrélée à la ferritine tissulaire et donc au fer de réserve.

L'augmentation de 1µg/l de la concentration en ferritine correspond au stockage de 8 mg de fer. La quantité de fer circulant est déterminée par le fer sérique, la transferrinémie et le coefficient de saturation de la transferrine, la manière dont le fer est distribué à la moelle est appréciée par le dosage des récepteurs solubles de la transferrine, la ferritine érythrocytaire et le dosage de

zinc Prot porphyrine érythrocytaire. L'utilisation du fer par les globules rouges dans la moelle est reflétée par le volume globulaire moyen, la teneur moyenne en hémoglobine des hématies, le pourcentage d'hématies hypochromes. En cas d'anomalie, la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine est le premier paramètre à diminuer, suivie par le volume globulaire moyen, lui-même précédant la diminution du taux d'hémoglobine (BROGLIO, 2010).

#### IV.7. Traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse

Le traitement est orienté en fonction de la cause de l'anémie, soit dans la plupart des cas la carence en fer.

En principe le traitement ferrique peut être instauré avec des préparations de fer par voie orale ou intraveineuse (BREYMANN et al., 2009).

L'anémie ferriprive modérée (c'est-à-dire une hémoglobine comprise entre 9 et 11g/l) doit être traitée et de préférence par du fer per os. La dose recommandée est de 150 à 200 mg de fer élément par jour et doit être poursuivie trois mois après la correction de l'anémie pour reconstituer les réserves (LEGROUX et LUCAS, 2011).

Dans certaines situations, le traitement par voie intraveineuse est une bonne alternative. Si par exemple le taux d'hémoglobine est inférieur à 9 g/l (LEGROUX et LUCAS, 2011). En cas de malabsorption digestive, de pertes sanguines non contrôlables, d'intolérance ou de non-adhérence au traitement martial per os (ESPANEL et al., 2007). En outre, les effets indésirables gastro-intestinaux importants (intolérance gastrique, constipation), observés chez 20% des personnes traitées par voie orale, peuvent être évités par un traitement ferrique intraveineux (BREYMANN et al., 2009). La tolérance et la sécurité de certaines préparations ferriques durant la grossesse ont été démontrées dans plusieurs études. Une réaction d'hypersensibilité (exanthème cutané, broncho constriction, hypotension...) ne se produit plus qu'exceptionnellement avec les nouvelles préparations ferriques, exemptes de dextrane (BREYMANN. 2009). Le tableau X indique les types des traitements martiaux durant la grossesse.

**Tableau X :** Les types de traitement martial durant la grossesse.

<b>Au premier trimestre</b>	Hb < 11 g/dl	Supplémenter en fer per os.
<b>Au 6<sup>ème</sup> mois</b>	Hb < 10,5 g/dL	Supplémentation en fer per os
	Hb < 9 g/dL	Fer IV
	Hb < 8 g/dL	Discuter une éventuelle transfusion de CGR

#### IV.8. La supplémentation en fer

##### IV.8.1. Intérêt de la supplémentation en fer

La supplémentation en fer est devenue systématique au cours de la grossesse pour la majorité des gynécologues-obstétriciens, ce qui peut paraître justifié étant donné la fréquence de la carence en fer dans le monde et les recommandations de nombreuses organisations ou sociétés savantes (FAVIER et HININGER, 2004). Encore que toutes ne soient pas d'accord sur les doses de fer à prescrire. La prévention de l'anémie (hémoglobine <11g/dl) qui est

constatée chez 51% des patientes (tous pays confondus) par l'OMS est le principal argument de cette attitude systématique. On évitera ainsi les conséquences materno-fœtales de cette anémie en améliorant les réserves en fer de la mère, du fœtus et du nouveau-né. Le dosage de l'hémoglobine doit rester le critère essentiel pour décider d'une supplémentation et doit être surveillé pour éviter des taux supérieurs à 13g/dl potentiellement à risque.

La diminution des complications obstétricales est retrouvée lors d'une poly-supplémentation mais sans analyse des autres facteurs de risque obstétrical. Les essais cliniques de supplémentation systématique par rapport à une supplémentation sélective ne montrent pas de différence au niveau materno-fœtal.

#### **IV.8.2. Risques de la supplémentation en fer**

L'administration de fer a longtemps été considérée comme inoffensive pour la santé de la mère et de l'enfant. Elle présente, en fait, des effets indésirables non négligeables (FAVIER et HININGER- FAVIER, 2004). Les effets secondaires digestifs peuvent concerner jusqu'à 25 % des patientes recevant une supplémentation systématique et sont d'autant plus fréquents que la dose en fer administrée est élevée (supérieure à 60mg par jour) (PENA- ROSAS et VITERI, 2009). Une étude randomisée danoise a trouvé, cependant, des taux similaires de troubles digestifs lorsque la supplémentation était comprise entre 20 à 80mg par jour (MILMAN et *al.*, 2006).

#### **IV.8.3. Quelle supplémentation en fer proposer ?**

Aucun argument ne permet, aujourd'hui, d'affirmer la supériorité de la supplémentation systématique sur la supplémentation sélective (ZIAEI et *al.*, 2007) même si l'effet biologique du traitement martial systématique est indiscutable et si des posologies raisonnables (de 40mg à 60mg) n'entraînent que peu d'effets secondaires apparents tout en étant peu coûteuses. Une supplémentation martiale a donc pu être proposée, soit 45 mg dès le 3<sup>ème</sup> mois de la grossesse (WILLIAMS et WHEBY, 1992), alors que l'OMS préfère 20 mg/j et le National Research Council (1980) 60 mg/j pour reconstituer les réserves. La supplémentation martiale peut être réalisée soit sous forme de comprimés, soit sous forme d'aliments le lait surtout enrichis en fer mieux absorbés mais qui sont d'un coût non négligeable.

La supplémentation martiale est nécessaire chez les femmes anémiques, à risque d'anémie lors de conditions obstétricales particulières et défavorables d'un point de vue nutritionnel. La clinique n'a qu'un intérêt limité dans le dépistage de l'anémie. Compte tenu des risques de carence plus élevés chez les adolescentes, chez les femmes qui ont eu des grossesses répétées et chez celles qui ont des ménorragies importantes ou une alimentation pauvre en fer hémique (viande, poisson), une supplémentation en fer de 30 mg/j dès le début de la grossesse est recommandée (AYOUBI et *al.*, 2012).

#### **IV.9. Surcharge en fer**

L'excès de fer est toxique, notamment par la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène qu'il peut générer (VAULONT, 2014) liés à la production de radicaux libres par la réaction de Fenton (BRAUN et *al.*, 2001).

### IV.9.1. Surcharges génétiques

Ces surcharges se classent en hémochromatoses et surcharges non hémochromatosiques.

**Hémochromatoses :** L'hémochromatose est une maladie héréditaire de transmission autosomique récessive, elle est associée à une absorption excessive du fer, conduisant à une accumulation progressive du fer dans les tissus de l'organisme (BRISSOT *et al.*, 2011).

Elle est liée à un déficit en hepcidine, polypeptide d'origine hépatique qui, à l'état physiologique, s'oppose à l'absorption intestinale et au relargage macrophagique du fer (LOREAL *et al.*, 2005). Ce déficit conduit, lorsqu'il est majeur, au tableau d'hémochromatose juvénile et, lorsqu'il est moins marqué, à celui d'hémochromatose de l'adulte (DEUGNIER, 2005).

#### Remarque

L'hémochromatose de type 4 se transmet sur un mode autosomique dominant, c'est-à-dire de génération en génération, avec, à chaque grossesse, un risque sur deux de transmettre la maladie.

### IV.9.2. Surcharges génétiques non hémochromatosiques

Les surcharges en fer causées par des mutations du gène de la ferroprotéine (PIETRANGELO, 2004). Un transporteur régule la sortie du fer des cellules sous le contrôle de l'hepcidine, sont relativement rares (NEMETH *et al.*, 2004). Ces surcharges se caractérisent par une saturation de la transferrine normale ou peu élevée malgré une hyper-ferritinémie souvent importante (> 1000 mg/ml).

L'acéruplasminémie héréditaire (HATANAKA *et al.*, 2003) est la seconde cause, bien plus exceptionnelle, de surcharge génétique non hémochromatosique. Il s'agit d'une affection autosomique récessive. Elle est liée à l'existence de mutations dans le gène de la céruloplasmine dont l'activité ferroxidasique est indispensable à la sortie cellulaire du fer.

Le diagnostic en est porté sur l'effondrement du taux sérique de la céruloplasmine, puis la mise en évidence de mutations sur le gène de la céruloplasmine (DEUGNIER, 2005).

### IV.9.3. Surcharges acquises en fer

Ils résultent, soit d'un apport exogène en fer très excessif (transfusions sanguines ou régime alimentaire anormalement enrichi en fer), soit secondairement à une pathologie associée, telle que l'hémolyse (PAPANIKOLAOU *et al.*, 2005 ; SANTINI *et al.*, 2011).

#### IV.9.3.1. Surcharges acquises d'origine hématologique

Elles sont surtout d'origine transfusionnelle, sinon dans les thalassémies intermédiaires, les anémies sidéroblastiques, certains déficits enzymatiques érythrocytaires. Le mécanisme est toujours le même ; on retrouve une hyper-absorption digestive du fer en partie due à la répression de la synthèse de l'hepcidine sous l'effet de la dysérythropoïèse chronique. Mais la cause la plus fréquente est la transfusion de culots érythrocytaires (BAUDIN, 2012).

### IV.9.4. Diagnostic biologique d'une surcharge en fer

La ferritine est le marqueur de choix, souvent associé au coefficient de saturation de la transferrine et parfois encore au fer sérique. La biologie moléculaire est un outil performant pour identifier l'anomalie génétique à l'origine d'une hémochromatose primaire. Le bilan

lipidique, la glycémie, les enzymes cytolitiques (ALAT, ASAT, CK), la CRP, la numération formule sanguine, l'étude de l'hémoglobine sont autant des examens complémentaires nécessaires à l'établissement d'un diagnostic de certitude en éliminant les causes d'élévation de la ferritine non reliées à une surcharge en fer ou caractéristiques d'une hypersidérose acquise (BRISSOT et *al.*, 2011 ; VERNET et *al.*, 2001).

## V.1. Diététique chez la femme enceinte

### V.1.1. Modifications métaboliques physiologiques durant la grossesse

Au cours de la grossesse, de nombreux mécanismes d'adaptation se mettent en place pour assurer la croissance et le développement du fœtus, maintenir un équilibre de l'organisme maternel et pour préparer à terme l'allaitement. En guise d'adaptation, des changements morbides sont, par exemple, observés au cours de la grossesse (JACOVETTI *et al.*, 2012).

### V.1.2. Modification du métabolisme basal

Le métabolisme basal global augmente de 15 à 30% au cours de la grossesse du fait de l'accroissement de la masse tissulaire et des réserves maternelles globales, de l'augmentation de l'excrétion urinaire des nutriments et des capacités d'absorption intestinale. Au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre, la croissance fœtale est faible et la mère constitue des réserves énergétiques. En revanche, au 3<sup>ème</sup> trimestre un processus catabolique se met en place avec une mobilisation des réserves maternelles pour satisfaire les besoins accrus du fœtus et du placenta (JACOVETTI *et al.*, 2012).

### V.1.3. Modification du métabolisme glucidolipidique

Durant la grossesse, le métabolisme glucidique est modifié par un hyperinsulinisme au 1<sup>er</sup> et 2<sup>ème</sup> trimestre, favorisant l'anabolisme lipidique et la constitution de réserves énergétiques graisseuses maternelles. En réponse à ce processus, une augmentation de l'appétit chez la femme enceinte peut être observée ainsi qu'une augmentation de 20% de triglycérides. En outre, l'augmentation de la réponse insulínique au glucose provoque au cours du 1<sup>er</sup> trimestre une légère hypoglycémie chez la femme enceinte. Du fait des besoins croissants du fœtus, on observe une augmentation de la production hépatique de glucose de 30% chez la femme enceinte. En revanche, au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre, une insulínorésistance se met en place au profit du fœtus puisque les réserves constituées auparavant sont redirigées de la mère au fœtus et la lipolyse est favorisée.

Tous ces mécanismes se mettent en place très tôt dans la grossesse afin d'assurer des réserves optimales qui seront mobilisées par le fœtus au cours du 3<sup>ème</sup> trimestre pour satisfaire ses besoins et subvenir à sa croissance (JACOVETTI *et al.*, 2012).

### V.1.4. Modification du métabolisme protéique

La conservation totale d'azote est favorisée afin d'assurer un apport azoté suffisant pour la synthèse des tissus maternels, fœtaux et placentaires (JACOVETTI *et al.*, 2012).

## V.2. Besoins nutritionnels pendant la grossesse

### V.2.1. Besoins énergétiques spécifiques

La dépense énergétique d'une grossesse physiologique est estimée à 80 000 kcal soit en moyenne 2000 kcal/j au cours du 1<sup>er</sup> trimestre, 2100 à 2200 kcal/j au 2<sup>ème</sup> trimestre et 2350 à 2500 kcal/j au 3<sup>ème</sup> trimestre. Les apports fluctuent donc au fil des mois. Cette fluctuation est due à l'augmentation des besoins du fœtus et des annexes qui représentent 10 000 kcal, à l'entretien des nouveaux tissus (35 000 kcal) et à la mise en réserve de lipides dans le tissu adipeux maternel (35 000 kcal). D'une manière générale, il est recommandé durant la grossesse d'enrichir ses apports de 150 kcal/jour (l'équivalent d'une pomme) pendant le 1<sup>er</sup> trimestre et de 250 kcal/jour ensuite, tout en veillant à ne pas dépasser un seuil moyen de 2000-2200

kcal/jour. De plus, il faut veiller à ne pas limiter ses apports en-dessous de 1600 kcal/jour, en raison du risque d'hypotrophie fœtale associée (CERIN, 2010). Le tableau ci-dessous illustre la répartition alimentaire journalier en respectant les besoins journaliers de 2000kcal/jour recommandé pendant la grossesse.

**Tableau XI** : La répartition alimentaire journalière en respectant les besoins journaliers de 2000kcal/jour recommandé pendant la grossesse.

Les repas	La répartition alimentaire
<b>Petit déjeuner</b>	-Le lait, 1 pain aux céréales, 15g de beurre, 1 fruit, 1 café et une tisane
<b>Collation à 10h</b>	-1 yaourt, 1/8 baguette de pain, boissons light et de l'eau
<b>Déjeuner</b>	-Crudités assaisonnées avec 1 cuillère à soupe d'huile, légumes cuits, 1 portion de viande, œufs ou bien des poissons, féculant 100g, baguette de pain, 1 produit laitier et de l'eau
<b>Collation à 16h</b>	-1/8 de baguette de pain, 1 yaourt, boisson light et de l'eau.
<b>Dîner</b>	-Crudités assaisonnées avec 1 cuillère à soupe d'huile, légumes cuits jusqu'à 200g, 1 portion de viande, œufs ou bien de poisson, des féculents jusqu'à 100g

## V.2.2. Besoins en macronutriments

### Besoins en protéines

Les protéines sont des macronutriments représentant 20% de l'apport nutritionnel chez la femme enceinte. Les besoins recommandés en protéines sont ainsi de 60 g/jour chez la femme enceinte et sont largement couverts par une alimentation variée et équilibrée puisque les apports sont souvent supérieurs à 80g/jour. Les protéines animales (viande, œuf, poisson, lait, fromage) ont une qualité nutritionnelle supérieure à celles d'origine végétale (céréales, légumineuses), déficitaires en certains acides aminés indispensables. Il est donc préférable d'associer les protéines animales aux protéines végétales (JACOVETTI et al., 2012).

### Besoins en lipides

Les lipides représentent 30% de l'apport nutritionnel chez la femme enceinte. Ils sont importants pour le fœtus car ils constituent une réserve d'énergie utilisable dès la naissance et permettent notamment le transport de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). On retrouve notamment les oméga-3 et oméga-6 indispensables au bon fonctionnement des cellules nerveuses (CERIN, 2010). Aussi, la consommation d'aliments riches en oméga-3 pendant la grossesse réduit les risques de prématurité et de pré-éclampsie (THOULOUN, 2020). Les oméga-3 se trouvent dans les huiles végétales telles que celles de colza, noix, lin ou chanvre mais aussi dans les poissons gras comme le saumon, la truite ou le maquereau (THOULOUN,

2020).

### V.2.3. Besoins en minéraux et oligo-éléments

Un tableau (XII) répertoriant les aliments contenant des minéraux et oligo-éléments, leurs apports journaliers conseillé ainsi que les recommandations pour une éventuelle supplémentation est disponible.

**Le tableau XII :** La répertoriant les aliments sources de minéraux et les oligo-éléments nécessaires au cours de la grossesse et l'apport journalier conseillé (OMS, CNGOF, 2020).

Aliments sources	Apport journalier conseillé	Recommandations (supplémentation en plus de l'alimentation)
Produits laitiers : lait, fromages, yaourts, fromage blanc Légumes, fruits, céréales Eau Sel enrichi	1000mg/jour à T1 2000mg/jour à T2 et T3	Pas d'indication de supplémentation systématique
Produits de la mer (moules, cabillaud, morue, maquereau, merlan, lieu, hareng, sardine, roussette, saumon, etc.) Œufs Produits laitiers Ail, oignons Radis	150-200µg/jour	Supplémentation non systématique de 100-150µg/jour.
Protéines animales : viandes, boudin noir, poissons, fruits de mer, foie, œufs Protéines végétales : Légumes verts, légumineuses (lentilles, haricots rouges, pois chiche, etc.), fruits secs, oléagineux (noix, noisettes, amandes, etc.), céréales Chocolat noir	15-20mg/jour à T1 et T2 30mg/jour à T3	Supplémentation non systématique avec une posologie à adapter en fonction de la gravité de l'anémie.

Légende tableau : T1 = premier trimestre,

T2 = deuxième trimestre,

T3 = troisième trimestre

## V.2.4. Besoins en vitamines

Il se trouve un tableau répertoriant les divers aliments dans lesquels on peut retrouver les vitamines suivantes, leur apport journalier conseillé ainsi que les recommandations quant à une éventuelle supplémentation.

**Tableau XIII :** Les aliments contenant des vitamines nécessaires au cours de la grossesse et l'apport journalier conseillé (INPES, CNGOF et al., 2019)

	Aliments sources	Apport journalier conseillé	Recommandations (supplémentation en plus de l'alimentation)
<b>Vitamine D</b>	Poisson gras (saumon, maquereaux, sardines, hareng, etc.) Huile de foie de poisson Œufs Produits laitiers non écrémés Foie	10µg/jour T1 et T2 25µg/jour T3	Supplémentation par une ampoule (dose unique) de 100 000UI de vitamine D
<b>Vitamine A</b>	Foie Lait non écrémé Beurre Œufs Légumes verts Fruits	370-450µg/jour	Supplémentation contre-indiquée durant la grossesse
<b>Folates</b>	Epinard, fromage affiné, melon, concombre, pommes, poires, aubergine	300-400µg/jour	Supplémentation recommandée mais non obligatoire : 0,4mg/jour : un mois avant la conception et poursuivre douze semaines après (efficacité dès huit semaines) chez les femmes sans antécédent particulier. 5mg/jour : douze semaines après (efficacité dès huit semaines chez les femmes ayant eu des enfants porteurs de spina bifida.

### V.3 Alimentation et grossesse

L'alimentation de la femme enceinte peut influencer positivement non seulement le bon déroulement de la grossesse et le développement du fœtus, mais également l'état de santé, à long terme, de la mère et de l'enfant. Durant la première moitié de la grossesse la qualité des apports alimentaires est essentielle, alors que durant la seconde moitié, la quantité prend également de l'importance, afin d'assurer la croissance harmonieuse du fœtus. C'est donc dès le début de la grossesse, et si possible même avant la conception déjà, que les bonnes habitudes en matière d'alimentation devraient être prises.

### V.4. La supplémentation pendant la grossesse

Il est recommandé de prescrire de l'acide folique (vitamine B9) avant et en début de grossesse c'est un facteur clé de la division cellulaire. Et de la vitamine D si votre patiente doit accoucher au printemps, elle joue un rôle majeur dans la minéralisation du squelette fœtal en augmentant la capacité de l'intestin maternel à absorber le calcium. Dans certains cas particuliers, d'autres suppléments peuvent également être prescrits, notamment en cas d'anémie par carence en fer en début de grossesse car les besoins en fer augmentent, lié à l'élévation de la masse sanguine, à la croissance fœtale et au développement placentaire ou de risques de carence en iode parce que la grossesse entraîne une augmentation de la clairance rénale de l'iode chez la mère, du transfert fœto-placentaire de l'iode et une stimulation de la thyroïde maternelle. La prescription de suppléments s'accompagnera de conseils alimentaires. Tableau (XIV) ci-dessous représente les éléments de supplémentation nécessaire durant la grossesse.

**Tableau XIV** : Les éléments de supplémentation nécessaires durant la grossesse.

<b>Supplémentation</b>	<b>Folate</b>	<b>Fer</b>	<b>Vitamine D</b>	<b>Iode</b>
<b>Projet de grossesse</b>	Oui	Non	Non	Non
<b>1<sup>er</sup> mois de grossesse</b>	Oui	Selon la FNS	Non	Selon facteur de risque
<b>6<sup>ème</sup> mois de grossesse</b>	Non	Selon la FNS	Oui (hiver et printemps)	Selon facteur de risque
<b>Nourisson</b>	Non	Non	Oui	Selon facteur de risque

# Conclusion

---

## Conclusion

La carence en fer est la maladie nutritionnelle la plus répandue dans le monde, elle touche surtout les femmes, en particulier lors de la grossesse. Les réserves en fer de l'organisme maternel participent aux besoins du fœtus et limitent les effets des fluctuations de la consommation alimentaire maternelle, leur rôle au cours de la grossesse souligne l'importance d'un bon état nutritionnel préalable pour les futures mères.

Au terme de cette étude, une prévalence importante du statut martial anormal est observée chez les femmes. Ce statut anormal comprend de fortes prévalences de carence martiale, d'anémie ferriprive. L'étude du statut en fer au cours de la grossesse indique une altération profonde de tous les paramètres biologiques choisis à chaque stade de la grossesse. Cette altération est considérablement prononcée au dernier trimestre de la grossesse. Sur les paramètres biologiques mesurés chez les femmes enceintes, le fer sérique la ferritine et le coefficient de saturation de la transferrine représente l'indicateur biologique le plus diminué. Au troisième trimestre de la grossesse, Le statut anormal en fer est dominé par la forte prévalence de l'anémie ferriprive. Les facteurs de risque de la carence martiale dans la population étudiée sont dominés par la multigestité et la multiparité.

Les recherches montrent que les femmes enceintes présentent des altérations métaboliques caractérisées par une variation des marqueurs hématologique comme la diminution du taux d'hémoglobine et du VGM. Ces altérations métaboliques durant la grossesse s'expliquent par le phénomène d'hémodilution qui est généralement accentué à partir de la 35ème semaine d'aménorrhée.

La supplémentation en fer au début de la grossesse est responsable de la diminution de la prévalence de la carence martiale précocement et de l'anémie ferriprive chez notre population.

On peut conclure que chacune des femmes en âge de procréer est exposée à une carence en fer pendant sa grossesse, une consommation suffisante en fer et en vitamines dès le début de la grossesse s'avère nécessaire afin de prévenir cette carence.

La prévention de l'anémie de la femme enceinte permet à la fois de diminuer la mortalité et la morbidité materno-fœtale.

## Référence bibliographique

---

- **Aboussaleh, Y., Sbaibi, R., El Hioui, M., Ahami, A. O. T. (2011).** La carence en fer et le développement cognitif. *Antropo*, 25, 91-96.
- **Allen, L. H. (1997).** Pregnancy and iron deficiency: unresolved issues. *Nutrition reviews*, 55(4), 91-101.
- **Allen, L.H. (2000).** Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*; 17(5): 1280s-1284s.
- **Alwan, N. A., et Hamamy, H. (2015).** Maternal iron status in pregnancy and longterm health outcomes in the offspring. *Journal of pediatric genetics*, 4(02), 111-123.
- **Anderson, G. J., Frazer, D. M. (2005).** Recent advances in intestinal iron transport. *Current gastroenterology reports*, 7(5), 365.
- **Arleta, J.B., pouchota, J., Lasockid, S., Beaumont, C., Hermine, O. (2012).** Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *Revue de médecine interne*. vol. 34(1) : 26-31.
- **Aubry, P., Gaüzère, B A. (2018).** Anémies carentielles ou nutritionnelles. Université de Bordeaux, 33076 Bordeaux (France).
- **Ayoubi, J. M., Hirt, R., Badiou, W., Hininger-Favier, I., Zraik-Ayoubi, F., Berrebi, A., et Pons, J. (2012).** Nutrition et femme enceinte. *J Gynecol Obstet*, 5, 1-14.
- **Barroso F, Allard S, Kahan BC, Connolly C, Smethurst H, Choo L, et al. (2011)** Prevalence of maternal anaemia and its predictors: a multi-centre study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 159(1) :99–105.
- **Baudin, B. (2012).** Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Revue Francophone des Laboratoires*, (442), 55-59.
- **Bauduer, F. (2009).** Anémies par troubles du métabolisme du fer. *Encycl Med Chir Hématologie*, 13-006.
- **Beard J.L., (1994).** Iron deficiency: assessment during pregnancy and its importance in pregnant adolescents. *Am J Clin Nutr* ; 59 : 502S-505S.
- **BEAUDEUX, J L., DURAND., G. (2011).** Biochimie médicale - Marqueurs actuels et perspectives (2e ed).
- **Beaumont, C. (2004).** Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *Médecine /sciences* ; 20 : 68-72.
- **Beaumont, C. (2005).** Le métabolisme du fer. *Bio Tribune Magazine*, 15(1), 14-16.
- **Beaumont, C. (2009).** Actualités du métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne*, (30), 307-310.
- **Beaumont, C., Karim, Z. (2013).** Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne*, 34(1), 17-25.
- **Beaumont, C., Nicolas, G., et Vaulont, S. (2003).** L'hepcidine, un régulateur majeur du métabolisme du fer. *Hématologie*, 9(1), 27-36.
- **Beguïn, Y. (2002).** Le métabolisme du fer. *Hématologie*, 8, S7-S11.
- **Bekkel, A. (2013).** Les chélateurs du fer : données actuelles. Thèse de doctorat. Université mohammedv –souissi, rabat.
- **Benallal, H. (2016).** Contribution à l'analyse de quels paramètres hématologiques chez les rats obèses supplémentés aux microalgues. Diplôme de master. Université de Tlemcen.

## Référence bibliographique

---

- **Benbachir, H., Naas, H. (2017).** Étude de la carence en fer chez une population des donneurs de sang à Tlemcen. Mémoire de doctorat, université Abou bekrbelkaïd faculté de médecine Dr. b. benzerdjeb – Tlemcen, Tlemcen.
- **Bernard, J., Lévy, J.P., Varet, B., Clauvel, J.P., Rain, J.D., Sultan, Y., (1996).** Abrégés d'hématologie. In : le globule rouge : physiologie et pathologie. 8e édition Masson, Paris, 21-84.
- **Bernard, J., Lévy, JP., Varet, B., Claudel, JP., Rain, JD., Sultan, Y. (1998).** Hématologie. Masson; 33-36.
- **Beucher, G., Grossetti, E., Simonet, T., Leporrier, M., Dreyfus, M. (2011).** Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. La revue Sagefemme, 10(4), 152-167.
- **Bothwell, T.H. (2000).** Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. Am J Clin Nutr.72 (Suppl):S257–S264.
- **Braun, J.P., Bachellerie, R., Guelfi, J.F., Lebreton, P. (2001).** Métabolisme du fer et exploration de ses troubles chez le chien. Revue MédVét. vol. 152(7) : 515-521.
- **Breyman, C., Honegger, C., Hösli, I., Surbek, D. (2009).** Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le postpartum.
- **Briand, Olivier. (2015).** Métabolisme du fer : bases fondamentales de l'homéostasie martiale. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de LILLE. **Loreal, O., (2011).** Hereditary iron overload. PatholBiol. vol. 58 : 316-323.
- **Broglia, A. (2010).** Anémie ferriprive pendant la grossesse : comment la diagnostiquer correctement et éviter une supplémentation inappropriée ? (Doctoral dissertation, UHP- Université Henri Poincaré).
- **Burnat, P., Renaudeau, C., Yvert, J. (1993).** Anémies par carence en fer. Lyon.
- **Cade, C., Gadenne, M., Capron, D., Rochette, J. (2005).** Données récentes sur le métabolisme du fer : un état de transition Advances in iron metabolism : à transition state. La revue de médecine interne, 26 (4), 315–324.
- **Caroff-Pétilion, A. (2008).** Etat des lieux du dépistage de l'anémie pendant la grossesse. Étude rétrospective réalisée au centre hospitalier universitaire de Brest. La revue Sage-femme, 7(2), 51-55.
- **Carpenter, C.E., Mahoney, W., (1992).** Contributions of hème and non hème iron to human nutrition. CritRev Food Sci ; 31 (4) : 333-324.
- **Casassus, PH. (2007).** Anémie par carence en fer. La revue du praticien ; 754 : 35-8.
- **Cattan, D. (2004).** Régulation de l'absorption du fer, données nouvelles. Hépatologie. vol. 1(2): 82-97.
- **Crichton, R. (2009).** The importance of iron in biological systems. Iron Metabolism : From Molecular Mechanisms to Clinical Consequences. 3, pp. 17–58.
- **Dassonneville, M. (2015).** Métabolisme du fer et anémie par carence martiale. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Faculté des sciences pharmacologiques et biologiques de Lille. Université de Lille 2.
- **De Courcy, G. P., Frelut, M. L., Fricker, J., Martin, A., Dupin, H. (2003).** Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. Encycl Médico-Chirurgicale, 10(308), 32.

## Référence bibliographique

---

- **Delaby, C., Deybach, J. C., et Beaumont, C. (2007).** L'hepcidine et le métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne*, 28(7), 510-512.
- **DemarmelsBiasiutti, F. (2009).** Régulation du métabolisme du fer. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 9, No. 36, pp. 630-632). EMH Media.
- **Deugnier, Yves. (2005).** Les surcharges hépatiques en fer chez l'homme. *Bull. Acad. Natle Méd.*, 189, no 8, 1665-1677.
- **Diepstraten, S T. et Hart, A H. (2019).** Modelling human haemoglobin switching. *Blood Reviews* 33, 11–23.
- **Dihi, M. (2013).** Métabolisme du fer, implication de l'hepcidine dans ses pathologies. Thèse de doctorat. Université mohammedv-souissi, rabat.
- **Dillon, J. C. (2000).** Prévention de la carence en fer et des anémies ferriprives en milieu tropical. *Médecine tropicale*, 60(1), 83-91.
- **Dine, G., Fumagalli, G., Van Lierde, F., et Genty, V. (2010).** Érythropoïèse et métabolisme du fer : interactions et applications biomédicales. *Bio tribune magazine*, 34(1), 22-32.
- **Domar A, (2006).** Dictionnaire nouveau Larousse médicale, Paris, P 449.
- **Donovan, A., Lima, C. A., Pinkus, J. L., Pinkus, G. S., Zon, L. I., Robine, S., et Andrews, N. C. (2005).** The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cellmetabolism*, 1(3), 191-200.
- **Doudi, D. et Atia, N. (2015).** Evaluation du métabolisme de fer, de cuivre et de stress oxydatif chez des femmes enceintes dans la région d'El-OUED. Mémoire de fin d'étude de master académique. Université echahidhammalakhdar d'el-oued,el-oued.
- **Durigova, A., Jacot, W., Pouderoux, S., Roques, S., Montels, F., et Lamy, P. J. (2012).** Iron metabolism in breast cancer: knowledge and future. In *Annales de biologieclinique* (Vol. 70, No. 4, pp. 387-396).
- **El azami, k. (2013).** Le fer : aspects metaboliques, problemes de carence et situation actuelle au Maroc.Thèse de doctorat. Université Mohammed v souissi, rabat.
- **El Guindi, W., Pronost, J., Carles, G., Largeaud, M., El Gareh, N., Montoya, Y., Arbeille, P. (2004).** Anémies maternelles sévères et issues de grossesse. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 33(6), 506-509.
- **Espanel, C., Kafando, E., Hérault, B., Petit, A., Herault, O., & Binet, C. (2007).** Anemies ferriprives : signes d'appel, diagnostic et prise en charge. *Transfusion clinique et biologique*, 14(1), 21-24.
- **Fall, H.D.C., Yajnik, C.S., Rao, S., Davies, A.A., Brown, N., Farrant, J.W.H., (2003).** Nutrition as a preventive strategy against adverse pregnancy outcome: Micronutrient and fetal growth. *J Nutr*;133: 1747S-1756S.
- **Favier, M., et Hininger-Favier, I. (2004).** Faut-il supplémenter en fer les femmes enceintes ? *Gynécologie obstétrique & fertilité*, 32(3), 245-250.
- **Fillet, G. (1968).** Anémie ferriprive-Métabolisme du fer-Traitement martial. *Revue d'enseignement post-universitaire de la Société de Médecine de Charleroi*, 58-61.
- **Frenette, P. S. and Atweh, G. F. (2007).** "Sickle cell disease : old discoveries, new concepts,and future promise." *J Clin Invest* 117(4): 850-8.

## Référence bibliographique

---

- **Galy, B., Ferring-Appel, D., Kaden, S., Gröne, H. J., &Hentze, M. W. (2008).** Iron regulatory proteins are essential for intestinal function and control key iron absorption molecules in the duodenum. *Cellmetabolism*, 7(1), 79-85.
- **Genetet, B. (1989).** Hématologie. Technique et documentation. 6<sup>ème</sup> édition Masson, Paris, 98-124.
- **Ghazli, A., Benzina, O. (2017).** Carence en fer cher les nourrissons et les enfants. Thèse de doctorat en médecine. Université De Tlemcen, Tlemcen.
- **Giovangrandi, Y., Sauvanet, E. (2008).** Grossesse normale. Besoins nutritionnels d'une femme enceinte. *La revue du praticien* ; 20 :2299-309.
- **Godjo, C., Oda, A. (2003).** Comparaison de trois méthodes biologiques de diagnostic de l'anémie chez les enfants de 2 mois à 59 mois dans le service pédiatrique du centre hospitalier départemental du Zou. Mémoire de fin d'étude EPAC/ABM 2003 :82p.
- **Goncalves, A. et Beaumont C. (2005).** La ferroprotéine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer, *Hématologie*,10(6), 453-63.
- **Gudjoncik, A. (2015).** Marqueurs du métabolisme du fer et dérivés de la L-arginine dans la cardiopathie ischémique : mise en évidence, intérêt de leur évaluation et rôle du stress oxydant en phase aigüe d'infarctus du myocarde. Thèse de doctorat. Université de bourgogne / franche-comté, Français.
- **Guillou Michel, Moigngeon Marc, (1995).** Dictionnaire Universel, Hachette Edicef, Paris, P. 546.
- **Harvey T. (2011).** Conséquences de la carence martiale au cours de la grossesse. *Réalités en Gynecol Obstet* ;158 :1-7.
- **HAS. (2011).** Examens du métabolisme du fer dans les carences.
- **Hatanaka, Y., Okano, T., Oda, K., Yamamoto, K., Yoshida, K. (2003).** Aceruloplasminemia with juvenile-onset diabetes mellitus caused by exon skipping in the ceruloplasmin gene. *Intern.Med.*, 42, 599-604.
- **Herklotz, R., et Huber, A. (2010).** Diagnostic de laboratoire des troubles du métabolisme du fer. In *Forum Médical Suisse* (Vol. 10, No. 30, pp. 500-507). EMH Media.
- **Institut National de la Statistique (INS) et ICF.** Enquête Démographique et de Santé et à Indicateurs Multiples EDS-MICS 2011. 2012. International. [www.dhsprogram.com/pubs/pdf/FR260/FR260.pdf](http://www.dhsprogram.com/pubs/pdf/FR260/FR260.pdf). Consulté le 20 Juillet 2016
- **Jacques, E. (2016).** Structure, proprietes et fonctions du globule rouge. Faculte de Medecine, d'Odontostomatologie et de Pharmacie Bamako, Mali. (CRLD).
- **Joly, P., Pondarre, C., Badens, C. (2014).** Les beta-thalassémies : aspects moléculaires, épidémiologiques, diagnostiques et cliniques. *Annale de biologieclinique*, 72(16) : 639-68.
- **Kazazian, HH., Antonarakis, S. (1997).** Molecular genetics of the hemoglobin gènes.In: singer, M. et Berg, P(EDS). *Exploring genetic mechanisms*. cali-fornia: University science book. S ausalio. P.301-336.
- **Khung, S. (2011).** L'anémie ferriprive du sujet âgé de plus de 65 ans et demande de coloscopie par les medecins généralistes.Thèse pour le doctorat en médecine. Université paris diderot - paris 7 faculté de médecine, paris.

## Référence bibliographique

---

- **Knutson, M., Wessling-Resnick, M. (2003).** Iron metabolism in the Reticuloendothelial system. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 38(1):61-88.
- **Kohler, C. (2011).** Les cellules sanguines. Université Médicale Virtuelle Francophone. (CHEC).
- **Labie, D., et Elion, J. (2005).** Bases moléculaires et physiopathologiques des maladies de l'hémoglobine. EMC. *Hématologie 2* : 220-239.
- **Lansac J et Magnin G, (2008).** Obstétrique, collection pour le Praticien, éditions Elsevier Masson, p.199-02.
- **Lazar, s., Hellali, a., Kelouche, y., Maarouf, a., Mamed, a., Kernaf, c., Latrache, A., kadrinasr, E. (2012).** Fréquence des anémies au milieu hospitalier. Mémoire de fin d'étude. Faculté de médecine. Université Tlemcen, tlemcen.
- **Legroux, M., Lucas, N. (2011).** Dépistage et prise en charge de l'anémie des grossesses à bas risque.
- **Lestienne, I. (2004).** Contribution à l'étude de la biodisponibilité du fer et du zinc dans le grain de mil et conditions d'amélioration dans les aliments de complément. Thèse de doctorat. Université Montpellier 2, Montpellier.
- **Loréal O., Haziza-Pigeon C., Troadec M.B., Detivaud L., Turlin B., Courselaud B. et al. (2005).** Hcpidin in iron metabolism. *Curr. ProteinPept. Sci.*, 6, 279-91.
- **Louison, A. (2013).** L'anémie de la femme enceinte dans l'Ouest Guyanais : diagnostic et mise en place d'actions coordonnées par le réseau Périnatal Guyane autour d'un chemin clinique (doctoral dissertation, université de lorraine).
- **Malek-Mellouli M., Ben Amara F., Loussaief W., Reziga H (2013)** statut du fer chez la femme enceinte et ses variations au cours de la prééclampsie. *La Tunisie Médicale.* vol. 91(010) : 577-582.
- **MardaniaMahnaz, RezapourbSadegh, AhmadipourbShokoufeh, MohsenzadehbAzam AH, Khalkhali Rad AH, RoostacSajjad, EbrahimzadehFarzad. (2014)** Prevalence of anemia and its risk factors among pregnant women in Khorramabad (Iran) 2010-2014. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 26:1-4.
- **Mario, N. et Pernet, P. (2007).** Quels marqueurs pour le bilan martial ? *Spectra Biologie*, 163, 48-53.
- **Maskaoui, I. (2013).** Modifications physiologiques de l'organisme maternel et variations des paramètres du bilan biochimique au cours de la grossesse normale. Thèse de doctorat. Université Mohammed V – Souissi, Rabat.
- **Mastrogiannaki, M., Matak, P., Keith, B., Simon, M. C., Vaulont, S., et Peyssonnaud, C. (2009).** HIF-2 $\alpha$ , but not HIF-1 $\alpha$ , promotes iron absorption in mice. *The Journal of clinical investigation*, 119(5), 1159-1166.
- **Mattioli, C. (2014).** La lactoferrine bovine : une alternative au sulfate ferreux en cas d'anémie ferriprive durant la grossesse. Mémoire. Université Strasbourg école sagefemme, Strasbourg.
- **Mckie, A. T., Barrow, D., Latunde-Dada, G. O., Rolfs, A., Sager, G., Mudaly, E., Peters, T. J. (2001).** An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science*, 291, 1755-1759.
- **Medkour, T. (2008).** Modélisation Mathématique et Simulation Numérique de la

## Référence bibliographique

---

Polymérisation de l'Hémoglobine Drépanocytaire. Thèse de Doctorat de l'Université Paris XII, Paris.

- **Meflah, I., YahiaBey, H. (2018)**. Relation entre l'alimentation, le FNS et le fer sérique chez la femme enceinte anémique. Mémoire de fin d'étude. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem, Mostaganem.

- **Mezdoud, A. (2018)**. Statut martial et échanges foeto-maternels de fer. Thèse de doctorat LMD. Université frères mentouri Constantine 1, Constantine.

- **Milman, N., Byg, K.E., Bergholt, T., Eriksen, L. (2006)**. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy - myth or reality? *Acta Haematol*; 115:53-7.

- **Milto, I. V., Suhodolo, I. V., Prokopieva, V. D., & Klimenteva, T. K. (2016)**. Molecular and cellular bases of iron metabolism in humans. *Biochemistry (Moscow)*, 81(6), 549-564.

- **Mohandas, N., and Evans, E. (1994)**. Mechanical properties of the red cell membrane in relation to molecular structure and genetic defects. *Biophysics and biomolecular structure*, p 787-818.

- **Mouchere, M A. (2006)**. Les récepteurs solubles de la transferrine : intérêt dans le diagnostic de la carence martiale chez le patient insuffisant rénal chronique hémodialyser. Thèse de doctorat. Université de Nantes.

- **Mpawenimana, S. (2010)**. Suivi de l'évolution du statut martial au cours de la grossesse. Thèse pour l'obtention du doctorat en pharmacie. Université Mohammed v faculté de médecine et de pharmacie, rabat.

- **Najman, A., Verdy, E., Potron, G., Isnard, F., (1994)**. Hématologie, Précis des maladies du sang. In : RAIN JC. Métabolisme du fer, édition Ellipses Paris, 88-95.

- **Nemeth, E., Tuttle, M.S., Powelson, J., Vaughn, M.B., Donovan, A., Ward, D.M. et al. (2004)**. Hcpidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science*, 306, 2090-3.

- **Nikièma, L., Vocouma, A., Sondo, B., Martin-Prével, Y. (2010)**. Déterminants nutritionnels de l'anémie chez la femme enceinte et issue de la grossesse en milieu urbain au Burkina Faso. *Science et technique, Sciences de la santé*, Vol. 33, n°s 1 et 2, 53-68.

- **Olivier., L., Brie, C., Pigeon, C., Brissot, P., (2001)**. Métabolisme du fer. *Médecine thérapeutique*. vol. 7(5) : 340-345.

- **Omar, S., Feki, M., et Kaabachi, N. (2006)**. Le métabolisme du fer : revue générale et récents développements. In *Annales de Biologie Clinique* (Vol. 64, No. 6, pp. 523- 534).

- **Organisation mondiale de la Santé. (2001)**. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. [En ligne]. [Consultée le 10/01/2013] Accessible en ligne :

[http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf)

- **Organisation mondiale de la Santé. (2008)**. World Health Organization 2008 Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 WHO Global Database on Anaemia. [En ligne]. [Consultée le 10/01/2013] Accessible en ligne :

[http://www.who.int/vmnis/publications/anaemia\\_prevalence/en/index.html](http://www.who.int/vmnis/publications/anaemia_prevalence/en/index.html)

- **Papanikolaou, G., Tzilianos, M., Christakis, J.I., Bogdanos, D., Tsimirika, K., Macfarlane, J., (2005)**. Hcpidin in iron overload disorders. *Blood*. vol. 105 : 4103- 4105.

## Référence bibliographique

---

- **Parant O, Simon-Toulza C, Szymansky N, et al. (2010).** Adaptation de l'organisme maternel à la grossesse. In : Marpeau L, Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français, Collège national des Sages-femmes, et al. Traite d'obstetrique. Elsevier Masson, 24-35.
- **Pena-Rosas, JP.,Viteri, FE. (2009).** Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database SystRev ; CD004736.
- **Pietrangelo A. (2004).** Non-HFE hemochromatosis. Hepatology, 39, 21-9.
- **Ponka, P., Beaumont, C., Richardson, DR. (1998).** Function and regulation of transferrin and ferritin. SeminHematol, 35, 35-54.
- **Rahmani, A., Belkacem, I., Aouissa, S. (2018).** Annemie et grossesse. Mémoire Université abou-bakrblekaïd faculté de médecine dr. b. benzerdjeb – tlemcen, tlemcen.
- **Raisonnier, A. (2002).** Révisions Biochimie métabolique. Université Pierre et Marie Curie.
- **Rymer, J. C. (1996).** Aspects récents du métabolisme du fer ; les outils biochimiques de son exploration. Hématologie, 2(1), 45-56.
- **Sachet P. (1993).** Fer et grossesse : faut-il supplémenter toutes les femmes enceintes. Rapport Xjournées de techniques avancées en gynécologie-obstétrique et périnatalogie.
- **Santini, V., G irelli, D., Sanna, A., Martinelli, N., Duca, L., Campostrini, N., (2011).** Hcpicidin levels and their determinants in different types of myelodysplastic syndromes. Clin Drug Invest. vol. 19(1) : 9-19.
- **Sautner, É., Papp, K., Holczer, E., Tóth, EL., Ungai-Salánki, R., Szabó, B., Fürjes, P., Prechl, J. (2017).** Detection of red blood cell surface antigens by probetriggered cell collision and flow retardation in an autonomous microfluidic system. Scientific Reports. 7 :1008. P 1-9.
- **Scholl O.T., (2005).** Iron status during pregnancy: setting for mother and infant. Am J Nutr ; 81 : 1218S-22S
- **Sokhna, D. N. (2011).** Prevalence de l'anemie au cours de l'etat gravide puerperal (à-propos de 553 cas). Thèse de doctorat. Université Sidi Mohammed Ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie), Fès (Maroc).
- **Stamatoyannopoulos, G. (2000),** Molecular and cellular basis of hemoglobin s witching. In: Steinberg ML, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, editors. Disorders of hemoglobins, genetics, pathophysiology, and clinical management. New York: Cambrige University Press; p. 131-45.
- **Steinberg, M. H. (2006).** "Pathophysiologically based drug treatment of sickle cell disease." Trends PharmacolSci 27(4) : 204-10.
- **Tchente, C. N., Tsakeu, E. N. D., Nguea, A. G., Njamen, T. N., Ekane, G. H., Priso, E. B. (2016).** Prevalence et facteurs associes a l'anémie en grossesse l'hôpital Général de Douala. The Pan AfricanMedical Journal, 25.
- **Tine, K., et Carine, S. (2011).** Facteurs d'agrégation de l'anémie dans les ménages au Cameroun. Mémoire Université de Montréal, cameron.
- **United Nations. (2000).** Administrative Committee on Co-ordination. Sub-committee

## Référence bibliographique

---

on Nutrition, & International Food Policy Research Institute. 4th Report on the world nutrition - situation: nutrition throughout the life cycle. United Nations, Administrative Committee on Coordination, Subcommittee on Nutrition.

- **Valdigué, P. (2000).** Biochimie clinique. 2ème édition. Ed. U. E, France. 355p.
- **Vaulont, S. (2006).** L'hepcidine, la grande dame du fer. Actualités néphrologiques, 223-227.
- **Vaulont, S. (2014).** Le métabolisme du fer : vers de nouveaux horizons. Annales d'Endocrinologie. vol. 75(5-6) : 252.
- **Vernet, M., Corberand, J., David, V., Deugnier, Y., Frey, J., Giraudet, P., et al., (2001).** Groupe de travail SFBC. Arbres décisionnels pour les pathologies du métabolisme du fer. Ann Biol Clin ;59 :149-55.
- **Viatte, L., Nicolas, G., Lou, D. Q., Bennoun, M., Lesbordes-Brion, J. C., Canonne-Hergaux, F., Vaulont, S. (2006).** Chronic hepcidin induction causes hyposideremia and alters the pattern of cellular iron accumulation in hemochromatotic mice. Blood, 107(7), 2952-2958.
- **Vulpe, C. D., Kuo, Y. M., Murphy, T. L., Cowley, L., Askwith, C., Libina, N., et Anderson, G. J. (1999).** Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport. is defective in the sla mouse. Nature genetics, 21(2), 195-199.
- **Wagner, A. (2000).** Le rôle du laboratoire dans l'exploration du métabolisme du fer. Revue de l'Acomen., Vol. 6, 1, pp. 23-27.
- **Williams M D, Wheby M S. (1992).** Anemia in pregnancy. Med Clin North Am; 76 :631-47.
- **Yameogo, P. (2009).** Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'un alpha thalassémie au centre médical saint Camille de Ouagadougou. Mémoire Université de Ouagadougou, Ouagadougou.
- **Zhang, D. L., Hughes, R. M., Ollivierre-Wilson, H., Ghosh, M. C., et Rouault, T. A. (2009).** A ferroportin transcript that lacks an iron-responsive element enables duodenal and erythroid precursor cells to evade translational repression. Cellmetabolism, 9(5), 461-473.
- **Ziaei, S., Norroz, M., Fahihzadeh, S., Jafarbegloo, E. (2007).** A randomised placebo controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobine >13.2 g/dl. BJOG; 114 :1308.
- **Zimmermann, M. B., et Hurrell, R. F. (2007).** Nutritional iron deficiency. The lancet, 370(9586), 511-520.
- **Zitouni, I., et Belkebir, R. (2016).** Étude des variations de l'hémogramme avant et après l'accouchement (au niveau de la polyclinique de Mostaganem). Mémoire. Université Mostaganem, Mostaganem.