



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة 01
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية
Département : Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Alimentaires
Spécialité : Biochimie de la Nutrition

Intitulé :

Le bilan martial chez la femme enceinte

Présenté et soutenu par :

Le : 29/07/2019

BRIBECHE SABRINA
BELLOUZ KHADIDJA

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : MOUSSAOUI SAMIRA (Pr : UFM Université Constantine 1).

Rapporteur : HANNACHI SABAH (Pr : FMUC3 Université Constantine 3)

Examinatrice : SIFI KARIMA (Pr : FMUC3 Université Constantine 3).

Année universitaire
2018 - 2019

Remerciements

Nos remerciements les plus profonds et inexprimables, s'adressent avant tout à ALLAH le tout puissant, de nous avoir accordé la force, la santé et le courage afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre encadreur Pr HANACHI SABAH, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nos réflexions.

Comme nous ne pouvons pas oublier de remercier les membres du jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.

A nos chers parents, pour leur amour, leur patience, leur présence et leurs encouragements.

Nous remercions aussi toute l'équipe du laboratoire de la polyclinique Hamma Bouziane et du laboratoire de biochimie du CHU Constantine

Nous tenons à remercier également Tous les membres de nos familles, grands et petits.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes parents. Aucun hommage ne pourrait être à la hauteur de l'amour Dont ils ne cessent de me combler. Que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A mes chères sœurs FARAH, SORIA et ses filles, SANA et HADJAR pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral, sans oublié ma grand-mère que j'aime beaucoup.

A mon binôme KHADIDJA,

A mon Cher oncle et à toute ma famille paternelle BRIBECHE.

À mes amies d'université, LAILA, MANEL, ADRA, BOUCHRA et MARAM

A mes ami(e)s de la promotion de master BN.

Promotion 2018-201

♡ Sabrina ♡



Dédicaces

*Je dédie ce travail à ces personnes qui m'ont aidé
et soutenu durant tout mon parcours universitaire*

A Mes parents

*Sans vous, je ne serai jamais arrivée là où j'en suis. Pour
votre amour inconditionnel, pour tous vos sacrifices,
courage et patience, pour tout l'enseignement que vous
m'avez transmis.*

En témoignage de mon éternelle reconnaissance.

*A Mes sœurs CHAIMA et ROKIA pour leur
compréhension, soutien et leur tendresse.*

*A Mes frères, ABD EL HALIM et SAMI, mon beau-frère
KHALED et Mon neveu MOHAMMED TEDJ EDDIN*

A mon binôme SABRINA, que j'aime beaucoup

A Tous mes collègues de promotion BN

A tous ceux que j'aime.

♥ Khadidja radia ♥

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
CO₂	dioxyde de carbone
CRP	Protéine C Réactive
CS	Le coefficient de saturation de la transferrine
CTF	La capacité totale de fixation en fer
DcytB	Duodenal Cytochrome B
DMT	Divalent Metaltransporter
DMT1	Divalent Metal transporter 1
DNase I	Désoxyribonucléase I
Fe	Fer
Fe²⁺	fer ferreux
Fe³⁺	Fer ferrique
FPN	Ferroportine
G/dl	Gramme par décilitre
GR	Globule rouge.
H⁺ ATPase	Proton ATPase
HAMP	humanantimicrobial peptide
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
Hb A	Hémoglobine adulte
Hb E	Hémoglobine embryonnaire
Hb F	Hémoglobine de fœtale
HCT	Hématocrite
HIF	Facteur Induit par l'Hypoxie

His	Histidine
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
Mg	Milligramme
mg/j	milligrammes par jour
ml	Millilitre
mPa.s	milliPascal.seconde
NADPH	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NFS	Numération Formule Sanguine.
Nramp2	Natural ResistanceAssociated Macrophage Protein 2
NTBI	non transferrinboundiron
O₂	Oxygène
OMS	Organisation mondial de la Santé
P IX	la protoporphyrine IX
PLT	Plaquettes
PM	poid moléculaire
RsTf	Récepteurs soluble de la transferrine
RTf	récepteur de la transferrine
SRH	système réticulo-histiocytaire
STEAP3	Six-Transmembrane Epithelial Antigen of Prostate 3
TCMH	teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine :
Tf	Transferrine
TIBC	Total iron-bindingcapacity (La capacité totale de fixation en fer).
VGM	Volume Globulaire Moye
µg	Microgramme

μm

Micromètre

μmol

micromole.

Liste des tableaux

Numéro	Intitulé	Page
I	- Les Besoins quotidiens en fer selon l'âge.....	12
II	- Les aliments riches en fer.....	13
III	- La répartition du fer dans l'organisme.....	14
IV	- Le volume sanguin durant la grossesse.....	28
V	- Les Besoins en fer au cours de la grossesse.....	29
VI	- Valeur de l'hémoglobine et éléments clinique des différents stades de l'anémie chez les femmes enceintes.....	40
VII	- Les caractéristiques biologiques de l'anémie ferriprive.....	41
VIII	- Les types de traitement martial durant la grossesse.....	43
IX	- Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	64
X	- Moyennes des IMC chez les gestantes et les témoins.....	65
XI	- Répartition de la population d'étude selon le taux d'hémoglobine.....	66
XII	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne du VGM.....	67
XIII	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la CCMH.....	68
XIV	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne du fer.....	68
XV	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TCMH.....	69
XVI	- Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de ferritine.....	70
XVII	- Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de transferrine.....	71
XVIII	- Répartition de la population d'étude selon la supplémentation en fer.....	72
XIX	- Répartition de la population d'étude selon la gestité.....	73
XX	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne du coefficient de saturation.....	73
XXI	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TIBC.....	74
XXII	- Taux de fer sérique, de ferritine et de transferrine chez les témoins anémiques.....	75
XXIII	- Taux de fer sérique, de ferritine et de transferrine chez les gestantes anémiques.....	75
XXIV	- Répartition des taux d'hémoglobine pendant la grossesse des femmes en fonction de différentes classes de la gestité.....	77

XXV	- Répartition des femmes enceintes et des témoins en fonction de degré de sévérité de l'anémie.....	79
XXVI	- Répartition des sujets anémiques selon le VGM.....	80
XXVII	- Répartition de la carence martiale en fonction du stade de grossesse.....	80
XXVIII	- Répartition de la carence martiale en fonction de la parité.....	81
XXIX	- prévalence de carence martial chez les femmes enceintes.....	82

Liste des figures

Numéro	Intitulé	Page
1	- Dimensions moyennes du globule rouge humain.....	3
2	- Éléments figurés du sang humain (microscopie électronique).....	4
3	- Vue de la membrane d'un globule rouge.....	4
4	- Présentation d'une molécule d'hémoglobine.....	6
5	- Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16.....	7
6	- Les tétramères d'hémoglobine au cours du développement embryonnaire, fœtale, et adulte.....	8
7	- Stades de développement et sites de synthèse des globines humaines..	9
8	- Schémas de l'hème à droite et image 3D représentant la structure de l'hème à gauche.....	10
9	- Schémas de l'hème (protoporphyrine IX).....	10
10	- Mécanisme de l'absorption intestinale du fer selon Zimmermann.....	15
11	- Les 4 formes de la transferrine (à gauche) et le récepteur à la transferrine à (droite).....	18
12	- Représentation du récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire.....	18
13	- Endocytose du fer lié à la Tf par RTf.....	19
14	- Érythrophagocytose et recyclage du fer.....	21
15	- Schéma de la molécule de ferritine.....	23
16	- Boucle de régulation de la production hépatique d'hepcidine et de la quantité de fer circulant.....	25
17	- Homéostasie du fer.....	26
18	- Diagramme des différents bilans martiaux en fonctions de l'état physiopathologique.....	33
19	- L'hémogramme.....	34
20	- Prévalence de l'anémie par groupe d'âge dans les pays industrialisés et en développement.....	36
21	- Différentes étiologies de la carence martiale et de l'anémie gravidique.....	39
22	- Une centrifugeuse de marque « MPW MED. INSTRUMENTS » et	

	de type « MPW-56 ».....	50
23	- Appareil pour la FNS (automate), (mindray BC-3000 Plus, Chine).....	51
24	- L'automate « ARCHITECT ci 8200 »	52
25	- ADVIA 1800 CHEMISTRY SYSTEME.....	60
26	- Répartition de la population d'étude.....	64
27	- Répartition de la population d'étude selon l'âge.....	65
28	- Moyennes des IMC chez les gestantes et les témoins.....	66
29	- Répartition de la population d'étude selon le taux d'hémoglobine.....	67
30	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne du VGM.....	67
31	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la CCMH...	68
32	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne du fer.....	69
33	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TCMH....	70
34	- Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de transferrine.....	71
35	- Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de la ferritine.....	72
36	- Répartition de la population d'étude selon la supplémentation en fer...	73
37	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne du coefficient de saturation.....	74
38	- Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TIBC.....	75
39	- Répartition des gestantes et des témoins en fonction le taux de fer sérique.....	76
40	- Répartition des gestantes et des témoins en fonction de taux de la ferritine.....	77
41	- Répartition des taux d'hémoglobine chez les témoins en fonction de la gestité.....	78
42	- Répartition des taux d'hémoglobine pendant la grossesse des femmes en fonction de différentes classes de la gestité.....	79
43	- Répartition des femmes enceintes et des témoins en fonction de degré de sévérité de l'anémie.....	80
44	- Répartition des sujets anémiques chez les gestante et les témoins selon le VGM.....	81

45	- Répartition de la carence martiale en fonction du stade de grossesse...	82
46	- Répartition de la carence martiale en fonction de la parité.....	83

Table de matière

Introduction.....	1
-------------------	---

I. Revue bibliographique

Chapitre I. les globules rouges

1. Définition	3
2. Structure du globule rouge	4
2.1. L'Hémoglobine	5
2.1.1 Histoire de l'hémoglobine	5
2.1.2. Définition de l'hémoglobine	5
2.1.3. Les gènes de la globine	6
2.1.4. Les différentes hémoglobines humaines	7
2.1.4.1. Durant la vie embryonnaire	7
2.1.4.2 L'hémoglobine F (fœtale).....	7
2.1.4.3. Hémoglobine de l'adulte	7
2.2. L'hème	9
2.2.1. Liaisons de l'hème dans l'hémoglobine	9
2.2.2.	
Fonctions	10

Chapitre 2 : le fer

1. Définition de fer	12
2. Le rôle physiologique	12
3. Les besoins en fer	12
4. Les sources de fer	13
5. La distribution de fer dans l'organisme	13
6. L'absorption de fer dans l'organisme	14
6.1. L'absorption de fer non héminique	14
6.2. L'absorption de fer héminique.....	15
6.3. Les facteurs qui influencent l'absorption de fer.....	16
A. Les facteurs qui augmentent l'absorption de fer.....	16
B. Les facteurs qui diminuent l'absorption de fer.....	16
7. Le transport de fer (la transferrine)	17
8. L'entrée cellulaire de fer.....	18

9. Érythropoïèse et la synthèse de l'hémoglobine.....	19
10. Le recyclage de fer et érythrophagocytose.....	20
11. Devenir de fer cellulaire.....	21
11.1 Pool de fer labile.....	21
11.2 Pool fonctionnelle de fer.....	22
11.3 Pool de stockage (la ferritine. Hémosidérine)	22
12. Les pertes de fer.....	23
13. La régulation de métabolisme de fer	24
A. La régulation intracellulaire de l'absorption intestinal.....	24
B. La régulation systématique de l'absorption intestinal.....	25

Chapitre 3 : Fer et grossesse

1. Définition de la grossesse	27
2. Les modifications physiologiques au cours de la grossesse.....	27
3. Les besoins en fer au cours de grossesse.....	28
4. Le métabolisme de fer au cours de grossesse.....	29
4.1 L'absorption de fer durant la grossesse.....	29
4.2 Adaptation du métabolisme du fer au cours de la grossesse.....	29
4.3 Mécanisme de transfert du fer depuis l'espace maternel.....	30
5 Exploration biologique de statut martial.....	30
A. Le bilan martial.....	20
a) Le fer sérique.la sidérémie.....	30
b) La ferritine plasmatique.....	31
c) La transferrine.....	31
d) La Capacité total de fixation.....	32
e) Le coefficient de saturation de la transferrine.....	32
f) Les récepteurs solubles de la transferrine.....	33
B. Les paramètres hématologiques.....	33

Chapitre 4 : les anomalies de métabolisme de fer chez la femme enceinte

I. Carence martiale et déficit fonctionnel en fer.....	35
1. Définition.....	35
2. Épidémiologie de la carence martiale.....	35
3. Physiopathologie.....	36

4. De la carence en fer à l'anémie.....	37
5. Étiologies.....	38
5.1 Carences d'apport.....	38
5.2 Déperditions sanguines.....	38
5.3 Anomalies congénitales ou acquises du métabolisme du fer.....	38
6. L'anémie par carence martiale, l'anémie ferriprive au cours de grossesse.....	39
6.1 Définition de l'anémie.....	39
6.2 Diagnostique de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte.....	40
6.3 Diagnostiques différentiels.....	41
6.4 Signes cliniques de l'anémie ferriprive.....	41
6.5 Conséquences de l'anémie ferriprive.....	42
6.6 Traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse.....	43
7. La supplémentation en fer.....	44
7.1 Intérêt de la supplémentation en fer.....	44
7.2 Risques de la supplémentation en fer.....	44
7.3 Quelle supplémentation en fer proposer.....	45
II. surcharge en fer.....	45
1. Surcharges génétiques.....	45
1.1 Hémochromatoses.....	45
1.2 Surcharges génétiques non hémochromatosiques.....	46
2. Surcharges acquises en fer.....	46
2.1 Surcharges acquises d'origine hématologique.....	46
3. Diagnostic biologique d'une surcharge en fer.....	47
II.MATERIELS TMETHODES	
1. Population d'étude:.....	48
1.1 Le groupe des gestantes.....	48
1.2 Population témoin.....	48
2. Méthodologie.....	49
2.1. La Fiche de renseignement.....	49
2.2 Les prélèvements sanguins.....	49
2.3 Les dosages biologiques.....	50
A. Matériels de laboratoire.....	50

B. Autre matériels	50
2.3.1 Méthode de dosage des paramètres hématologiques.....	51
2.3.2 Méthodes du dosage des paramètres biochimiques.....	52
2.3.2.1 Dosage de la ferritine sérique.....	53
2.3.2.2 Dosage du fer sérique.....	56
2.3.2.3 Dosage de la transferrine sérique.....	58
2.3.2.4 Le dosage de la TIBC.....	60
2.3.2.5 Le coefficient de saturation de la transferrineCS.....	62
1.3 Analyse statistique.....	62

III.RESULTATS

IV.DISCUSSION

V.CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

Introduction

I. Introduction

Le fer est un oligo-élément essentiel. 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.

Le fer 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 (Beaumont, 2004).

Un organisme adulte contient 3 à 5 g de fer. 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-héminiques (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. Le fer présent dans l'organisme provient exclusivement de l'alimentation.(Knutson et Wessling-Resnick, 2003).

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 (Parant *et al.*, 2010).

Par ailleurs, il peut arriver, chez la femme enceinte, que l'apport en fer par l'alimentation soit insuffisant pour couvrir les besoins, même en cas de bon suivi des principes de base d'une alimentation équilibrée. C'est principalement le cas à partir du second trimestre de grossesse ; une supplémentation en fer est alors justifiée car les besoins en ce nutriment sont considérablement augmentés du fait de l'augmentation physiologique de la masse érythrocytaire, c'est-à-dire du nombre de globules rouges maternels, de la constitution des tissus du fœtus et du placenta qui viennent s'ajouter aux pertes basales.

Durant la grossesse, l'accroissement des besoins en fer s'accompagne d'une adaptation de l'organisme maternel grâce à une plus grande capacité d'absorption intestinale du fer ainsi que la mobilisation des réserves en fer de façon précoce (Giovannardi et Sauvanet, 2008). Ainsi une alimentation variée, équilibrée et une bonne hygiène de vie sont les moyens les plus accessibles pour lutter contre la survenue d'une anémie ferriprive et couvrir les besoins en fer (Casassus, 2007).

Pour le bon déroulement de la grossesse, environ 1290 mg de fer sont requis pour l'organisme de la mère (Beard, 1994 ; Bernard *et al.*, 1996 ; Bothwell, 2000).

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 (Allen, 2000 ; Stoltzfus, 2001 ; Fallet *et al.*, 2003 ; Scholl, 2005).

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 (Carpenter et Mahoney, 1992 ; Bernard *et al.*, 1996).

C'est pourquoi, l'objectif général du présent travail vise à déterminer la prévalence des carences martiales et des anémies chez les femmes enceinte par rapport aux femmes en âge de procréer non enceintes de la région de Constantine.

Le but de notre étude est de contribuer à l'amélioration de la santé de la femme enceinte, pour cela, nous nous sommes fixés les objectifs spécifiques ci-dessous :

1. Évaluer les éventuelles modifications du statut martial tout au long de la grossesse
2. Comparer ces modifications à ceux de la femme en âge de procréer non enceinte
3. Déterminer la prévalence des anémies par carence martiale entre les 2 groupes de femmes étudiés.

[Tapez ici]

Chapitre I

Le globule rouge

Chapitre 1 : le globule rouge

Le sang total est composé de plasma (55% en volume) principalement constitué d'eau et maintient en suspension plusieurs types de cellules, dont les globules rouges (érythrocytes), les globules blancs (leucocytes) et les plaquettes (PLT), thrombocytes), entre autres. La proportion de sang occupé par les globules rouges est appelée hématocrite (HCT) et est normalement de 40 à 45% du volume sanguin total (Sautner, 2017).

1. Définition

Les globules rouges (ou hématies, érythrocytes) sont des cellules anucléées dont le constituant essentiel est une hémoprotéine de liaison de l'oxygène : l'hémoglobine (environ 14,5 g / 100 ml). Le rôle principal de ces cellules est d'assurer le transport de l'oxygène et du gaz carbonique entre les alvéoles pulmonaires et les tissus (Kohler, 2011).

Un globule rouge est une petite quantité de solution d'hémoglobine encapsulée par une membrane viscoélastique spécifique. Comme tous les globules rouges de mammifères, les globules rouges humains ne contiennent pas de noyaux. Ils sont fabriqués dans la moelle osseuse par érythropoïèse (Mohandas et Evans, 1994).

En forme de disque biconcave, d'environ 7,5–8,5 μm de diamètre avec une largeur de 1,7–2,2 μm dans l'anneau 3 et de 0,5–1 μm au centre (Figure 1) (Sautner E, 2017), 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 18 g/100ml chez l'homme et de 12 à 16 g/100 ml chez la femme (Benallal, 2016). 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 des globules rouges est de 120 jours. Leur production est de 200×10^9 nouvelles cellules par jour (Kohler, 2011).

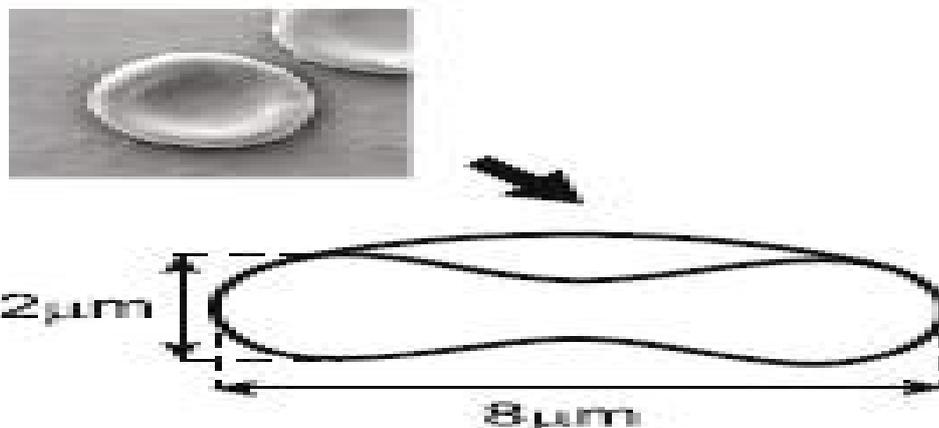


Figure 1 : Dimensions moyennes du globule rouge humain (Sautner, 2017).

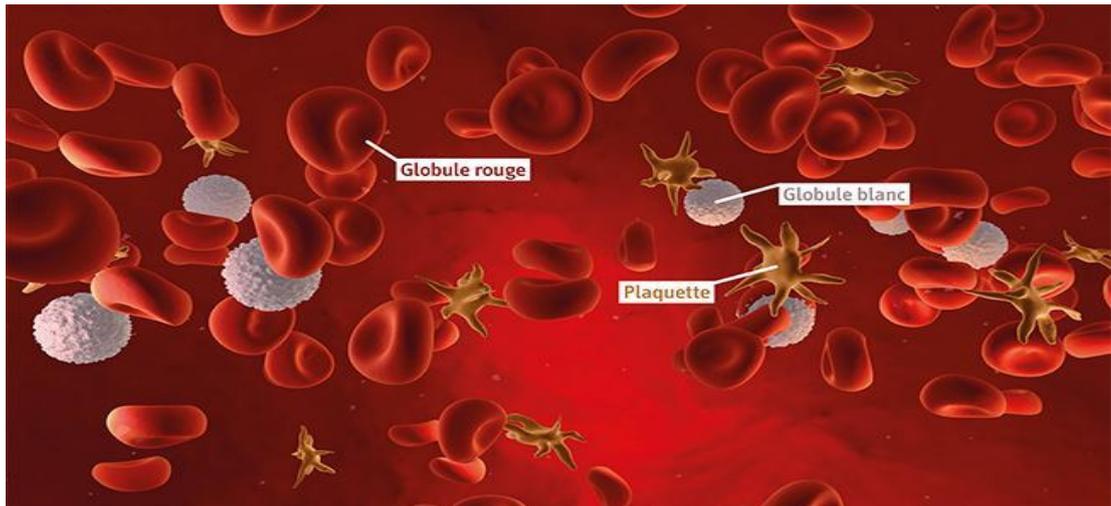


Figure 2 : Eléments figurés du sang humain (microscopie électronique).

Url : www.papynet.eklablog.com.

2. Structure du globule rouge

Un globule rouge est une cellule discoïde biconcave dépourvue de noyau, de mitochondries et de ribosomes, et contenant une grande quantité d'hémoglobine lui donnant sa coloration. (Jacques, 2016). Les globules rouges fixent l'oxygène dans les tissus grâce au fer contenu dans l'hémoglobine.

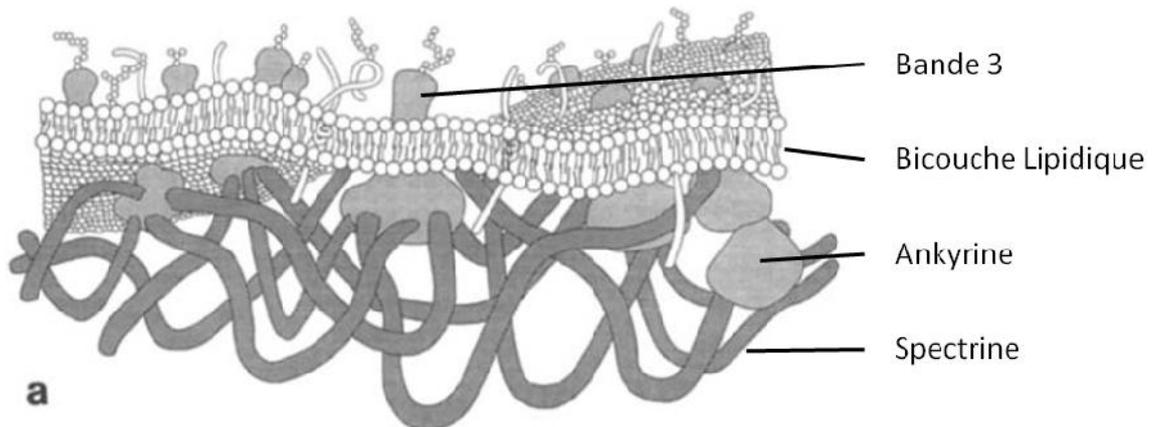


Figure 3: Vue de la membrane d'un globule rouge (Mohandas et Evans, 1994).

La membrane d'un globule rouge est composée de trois éléments principaux : une bicouche lipidique, un cytosquelette de spectrine et des protéines transmembranaires reliant les deux. Le cytosquelette de spectrine est un réseau grossièrement triangulaire de filament de spectrine dont les nœuds sont formés par des complexes de jonction (Mohandas et Evans, 1994). La structure de spectrine, et particulièrement les filaments, 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 dépend de l'âge de la cellule.

2.1. L'Hémoglobine

2.1.1. Histoire de l'hémoglobine

Hoppe-Seyler en 1862 a introduit le terme, hémoglobine pour désigner le pigment respiratoire du globule rouge. L'hémoglobine caractérise l'aspect moléculaire du globule rouge et est responsable de la fonction principale des globules rouges de l'organisme. C'est un hétérotétramère chez tous les vertébrés du monde vivant. A chaque stade d'évolution de la vie, cette protéine voit son contenu modifié au niveau de la nature des différentes chaînes qu'elle porte (Najman *et al.*, 1994 ; Bernard *et al.*, 1996).

2.1.2. Définition de l'hémoglobine

L'hémoglobine constituant majeure de l'érythrocyte est une hémoprotéine de poids moléculaire de 64500 daltons, de structure tétramérique, constituée de 4 chaînes polypeptidiques de globine associées à une molécule d'hème. (Najman *et al.*, 1994).

Ces monomères sont de deux types assemblés par l'intermédiaire de liaisons de faible énergie: deux chaînes (type : α (Zéta) et β -globine) constituées chacune de 141 acides aminés et deux chaînes non (type : γ , δ , et ϵ -globine) composées de 146 acides aminés. Chaque chaîne est liée à une molécule d'hème ayant en son centre un atome de fer (figure 3). Que la molécule d'hémoglobine soit oxygénée ou désoxygénée, l'atome de fer est sous forme réduite (Fe^{++}). La structure tétramérique de l'hémoglobine a pour rôle physiologique principal d'assurer le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus et du CO_2 des tissus vers les poumons (Joly *et al.*, 2014).

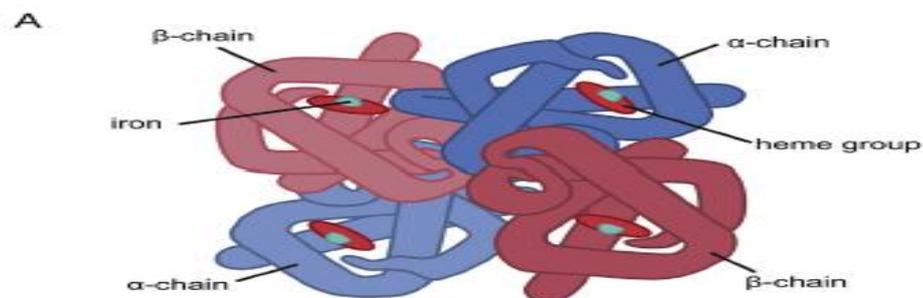


Figure 4 : présentation d'une molécule d'hémoglobine (Diepstraten et Hart, 2019).

Les substances nécessaires à la formation de l'hémoglobine sont :

- Le fer ;
- Le cuivre ;
- La vitamine B 12 ;
- La pyridoxine (appelée également vitamine B6) ;
- La vitamine C ;
- L'acide folique ;
- Des protéines. (GODJO C et ODA A, 2003).

2.1.3. Les gènes de la globine

Les gènes de la globine humaine sont regroupés en familles multigéniques (cluster : « agrégat ») : le cluster (, 2, 1) et le cluster (, G , A , ,) (Kazazian et Antonarakis, 1997). Les gènes d'hémoglobine sont situés sur les chromosomes 16 () et 11 (). La synthèse de la chaîne provient de 2 gènes, 1 et 2, situés sur le chromosome 16, Les chaînes et proviennent d'un seul gène sur chromosome 11. La Chaîne est dirigée par 2 gènes, G et A, sur le chromosome 11.

Ces sous-unités sont codées par les gènes de la globine, qui se trouvent dans deux groupes: les globines de type sur le chromosome 11 et les globines de type sur le chromosome 16 (figure 4). Il est à noter que le locus de globine de type contient également la région de contrôle du locus (LCR), un puissant activateur composé de cinq sites hypersensibles à la DNase I, ce qui est essentiel pour les niveaux élevés d'expression du gène de la globine de type (Diepstraten et Hart, 2019).

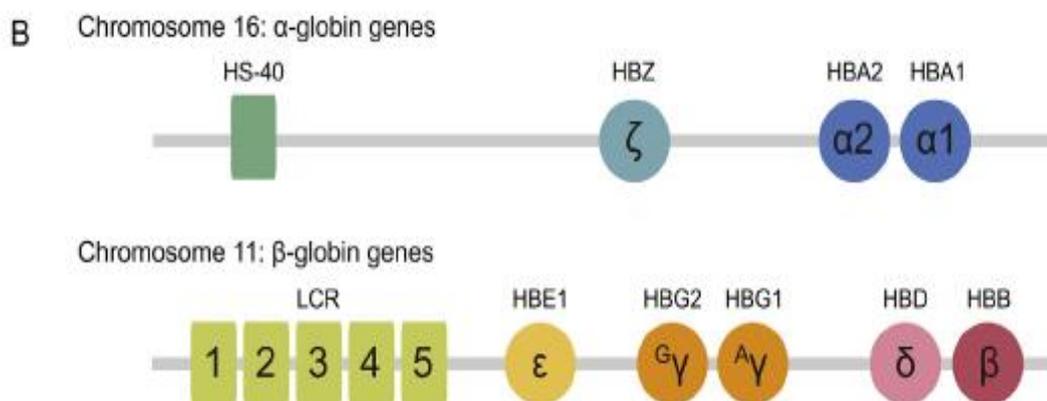


Figure 5: Organisation des gènes de globine sur les chromosomes 11 et 16 (Diepstraten et Hart, 2019).

2.1.4. Les différentes hémoglobines humaines

Chez les vertébrés, à l'exception de la lamproie (poisson « primitif », de type agnathe), l'hémoglobine est un hétéro-tétramère constitué de deux types de sous-unités de structure voisine (structure générique : X₂Y₂) l'un appartient à la famille α et l'autre à la famille β . Les différentes hémoglobines qui se succèdent se distinguent par la nature des sous-unités qui les constituent. Chez l'homme, il existe deux commutations (« switch »), l'un pour le passage de la vie embryonnaire à la vie fœtale, et le second pour le passage de la vie fœtale à la vie adulte (Steinberg, 2006 ; Frenette et Atweh, 2007).

2.1.4.1. Durant la vie embryonnaire

Dans les premiers stades du développement humain, l'hémoglobine embryonnaire est exprimée dans les progéniteurs des globules rouges, qui se développent dans le sac vitellin (Diepstraten et Hart, 2019). Cette molécule d'hémoglobine est constituée de deux hétérodimères des chaînes ϵ et ζ -globine (Figure 5).

A la place de la sous-unité β présente dans l'hémoglobine mature, on trouve la sous-unité γ . De même, à la place de la sous-unité δ se trouve la chaîne δ , spécifique de cette période initiale de la vie ; sont également présentes les chaînes α (ou fœtales). La combinaison de ces sous-unités produit les trois hémoglobines de l'embryon, l'hémoglobine Gower 1 ($\zeta_2\epsilon_2$), l'hémoglobine Gower 2 ($\zeta_2\delta_2$) et l'hémoglobine Portland ($\zeta_2\alpha_2$).

2.1.4.2. L'hémoglobine F (fœtale)

L'hémoglobine fœtale (Hb F) de structure ($\alpha_2\gamma_2$) est détectable à partir de la 5^{ème} semaine de vie intra-utérine. Parallèlement à cette modification de la nature des sous-unités de globine, il y a un changement du lieu où s'effectue l'érythropoïèse, le sac vitellin dans la vie embryonnaire puis le foie et la rate dans la vie fœtale et enfin la moelle osseuse chez l'adulte (Stamatoyannopoulos, 2000). Elle atteint entre la 8^{ème} et la 10^{ème} semaine un taux de 90% qui reste ensuite à peu près constant jusqu'à la naissance. Peu avant la naissance, entre la 32^{ème} et la 36^{ème} semaine de gestation, les chaînes γ sont progressivement remplacées par les chaînes polypeptidiques de globine adulte.

2.1.4.3. Hémoglobine de l'adulte

Le profil électrophorétique de l'hémoglobine caractéristique de l'adulte s'observe à partir de l'âge de six mois mais peut, de façon non exceptionnelle, être retardé. L'hémoglobine A, représente alors plus de 95 % de la totalité des hémoglobines. Il existe en outre un constituant

mineur, l'hémoglobine A₂ ($\alpha_2\beta_2$), dont la synthèse débute dans la période néonatale et qui est exprimée à un taux d'environ 2,5 %. Chez l'adulte normal (Medkour, 2008).

À l'âge de deux ans, l'HbF représente moins de 1% de l'hémoglobine totale chez la plupart des individus, bien que la variation de la quantité d'HbF persistante ne soit pas rare. (Diepstraten et Hart, 2019).

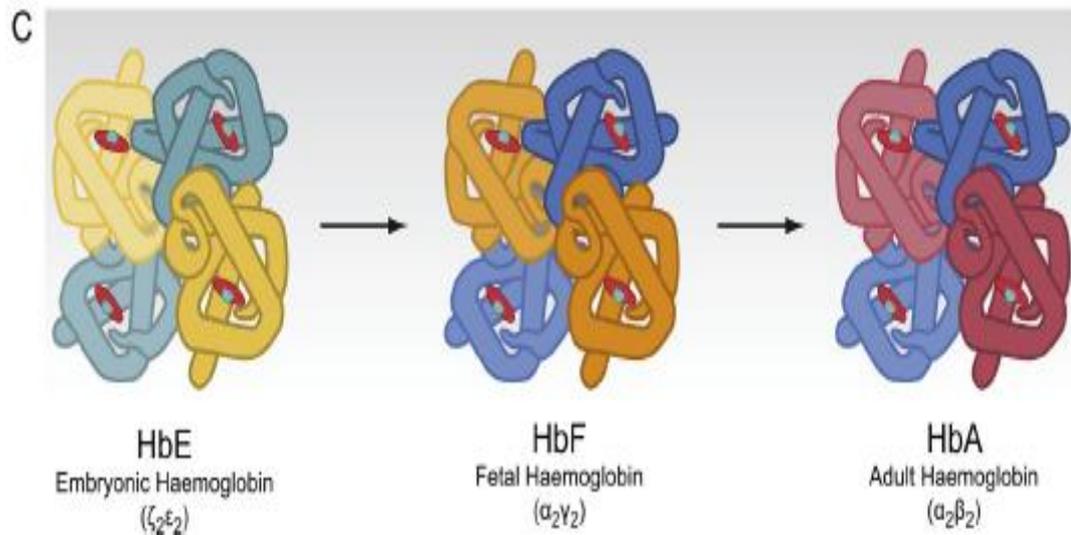


Figure 6: les tétramères d'hémoglobine au cours du développement embryonnaire, fœtale, et adulte (Diepstraten et Hart, 2019).

Les différentes hémoglobines au cours de l'embryogenèse : l'hémoglobine F se transforme en hémoglobine A progressivement par commutation des hémoglobines (Iabie *et al.*, 2005) et l'érythropoïèse se déroule dans des sites différents selon les stades de développement, Comme la figure 6 l'illustre.

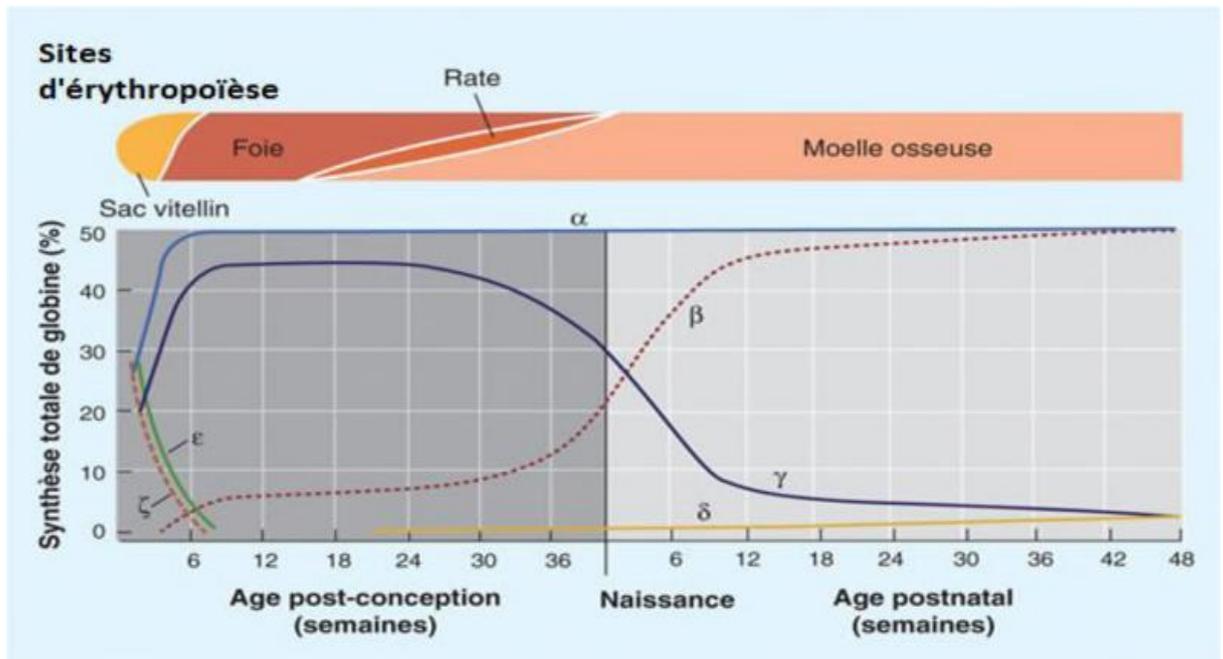


Figure 7: Stades de développement et sites de synthèse des globines humaines (Joly *et al.*, 2014).

2.2. L'hème

L'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités polypeptidiques associées chacune à un cofacteur lié : l'hème.

L'hème est lui-même formé d'une structure aromatique et d'un atome de fer (Raisonnier, 2002).

Il est composé de la protoporphyrine IX (4 noyaux pyrrole liés par des ponts méthényle) et d'un atome de fer ferreux Fe^{2+} . Il permet la liaison de l' O_2 par l'intermédiaire de son atome de fer, L'hème est intégré à la globine pour former l'hémoglobine.

2.2.1. Liaisons de l'hème dans l'hémoglobine

- Le fer se lie aux noyaux pyrroliques grâce à des liaisons covalentes (vraies ou datives).
- L'hème se lie à la globine par une liaison covalente entre l'His F8 et le fer.
- L' O_2 se fixera sur le fer par une liaison dative.

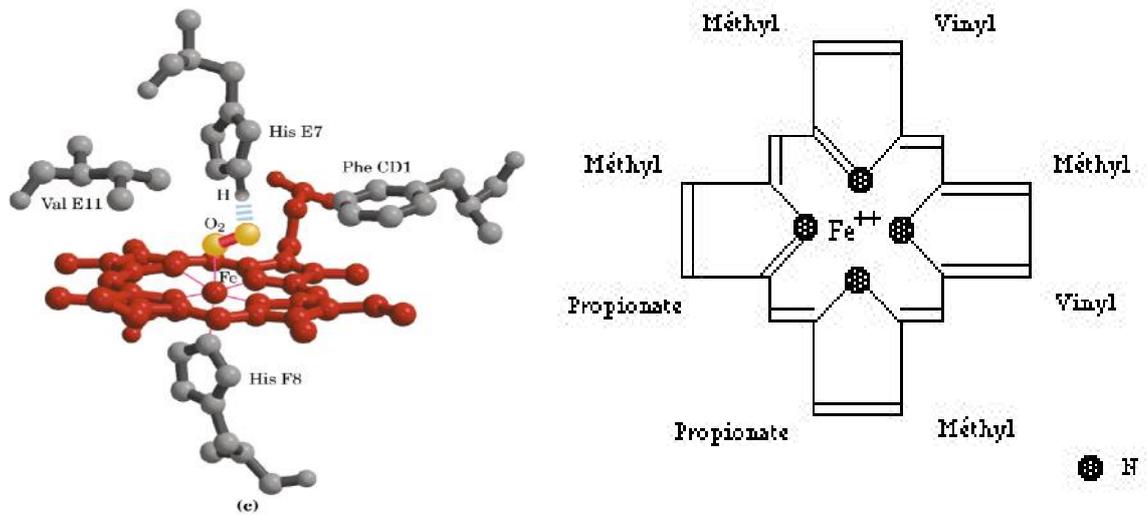


Figure 8: Schémas de l'hème à droite et image 3D représentant la structure de l'hème à gauche(www)

La protoporphyrine est formée de quatre cycles pyrroliques unis par l'intermédiaire de ponts méthényles (-CH=) et substitués par des groupes méthyle, propionate et vinyle. Que la molécule d'hémoglobine soit oxygénée (oxyhémoglobine) ou désoxygénée (désoxyhémoglobine), le fer reste sous sa forme réduite (Fe^{++}) (Medkour, 2008).

2.2.2. Fonctions

Lorsque l'Hb est sous forme désoxygénée (sans O_2), le fer est décalé par rapport au plan de la protoporphyrine. Quand l'Hb est sous forme oxygénée, le fer se retrouve dans le plan de la P IX.

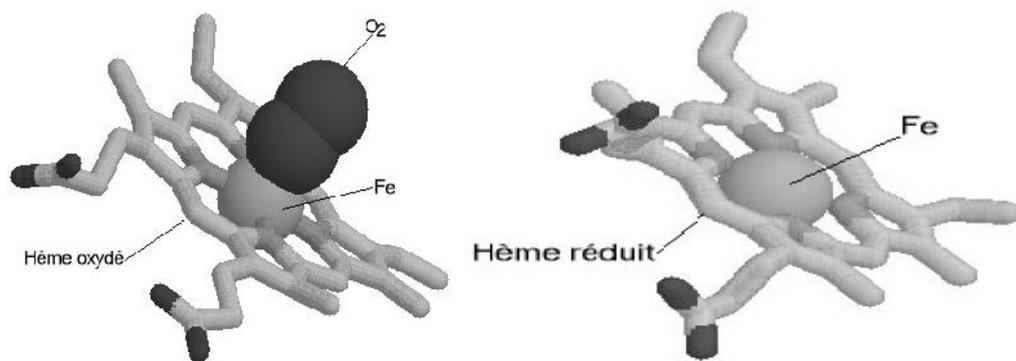


Figure 9: Schémas de l'hème (protoporphyrine IX) (www)

Le rôle physiologique des globules rouges est en partie assuré par l'hémoglobine. L'hémoglobine fixe l'oxygène permettant ainsi son transport par le globule rouge des poumons vers les tissus de l'organisme. Mais elle facilite également l'élimination par le globule rouge du dioxyde de carbone des tissus aux poumons. En effet, chaque molécule d'hémoglobine fixe 4 molécules d'oxygène sur le fer et constitue l'oxyhémoglobine (Genetet, 1989).

Chapitre 2

Le Fer

Chapitre 2 : le fer

1. Définition du fer

Le fer est un microélément 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 *al*, 2016).

2. Le rôle physiologique

Le fer ne représente que 0,005% du poids du corps, soit 3,5g pour une personne de 70kg (Broglia, 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 (Mattioli, 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).

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 (DeCourcyet *al.*, 2003) Le tableau (I) indique les besoins moyens en fer aux différents (Dillon, 2000).

Tableau I : les Besoins quotidiens en fer selon l'âge (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

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).

Tableau II: Les aliments riches en fer (Benbachir et Naas, 2017).

Aliment	Teneur en fer en mg/100 g de nourriture
Leveurs de bière sèche	18
Poudre de cacao sans sucre	12
Foie de mouton	11
Lentille cru sèche	8
Jaune d'œuf	6.5
Germes 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

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 (Broglia, 2010). Le fer héminique (environ 60 et 70%) du fer total contenu dans l'organisme se retrouvent lié à l'hème dans la structure de l'hémoglobine. Environ 10% du fer total sont présents dans la myoglobine et les enzymes hémoprotéiques et les cytochromes (Aboussalehet *al*, 2011). Le fer non héminique (environ 30%) constitue quant à lui le fer de réserve, stocké via la ferritine et l'hémosidérine (Mattioli, 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 (Mattioli, 2014). Le transport s'opère par fixation sur la transferrine (sidérophiline) et la captation par les cellules utilisatrices s'opère grâce à une glycoprotéine transmembranaire, le récepteur de la transferrine, qui est internalisé par la cellule où le fer est libéré (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.

Tableau III : La répartition de fer dans l'organisme (Beaudeau et Durand, 2011).

Fer héminique à l'état ferreux Fe^{2+} 65 %	hémoglobine	2,4 g	60 %
	myoglobine	0,2 g	5 %
	enzymes respiratoires (catalases, peroxydases, cytochromes)	0,01 g	0,2 %
Fer non héminique à l'état ferrique Fe^{3+} 35 %	fer des réserves : lié à ferritine (2/3), hémosidérine (1/3)	1,4 g	35 %
	fer circulant lié à la transferrine	0,004 g	0,1 %

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 autre par l'acidité gastrique, Elle intéresse le fer présent sous forme héminique et non héminique (inorganique) (Olivier *et al.*, 2001 ; Doudi et Atia, 2015).

Le processus d'absorption du fer, héminique ou non, passe par trois étapes qui sont : (1) sa fixation sur l'entérocyte, (2) son transport et son stockage à l'intérieur de l'entérocyte et (3) son transfert dans le plasma (Lestienne, 2004).

6.1. L'absorption du fer non héminique

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 metal transporter1 (DMT1) (Beaumont et Karim, 2012), appelé aussi Nramp 2 (Natural Resistance Associated Macrophage Protein), 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 ensuite soit 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 baso-latéral des entérocytes (Lestienne, 2004) ou passe à la membrane baso-latérale 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), une ferroxidase membranaire cuivre-dépendante est pris en charge par la transferrine plasmatique (Beaumont *et al.*, 2003)qui va le distribuer aux cellules de l'organisme.

6.2. L'absorption du fer héminique

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 une hème oxygénase (Cadet *et al.*, 2004). Le fer libéré est soit stocké dans la ferritine (Herklotz et Huber, 2010), soit relargué dans la circulation sanguine par la ferroportine où il est oxydé en Fe^{3+} par la céruloplasmine et transporté via la transferrine pour une utilisation future. Le recyclage du fer par les macrophages est couplé à son oxydation par la céruloplasmine, une oxydase cuivre-dépendante plasmatique (Goncalves et Beaumont, 2005).

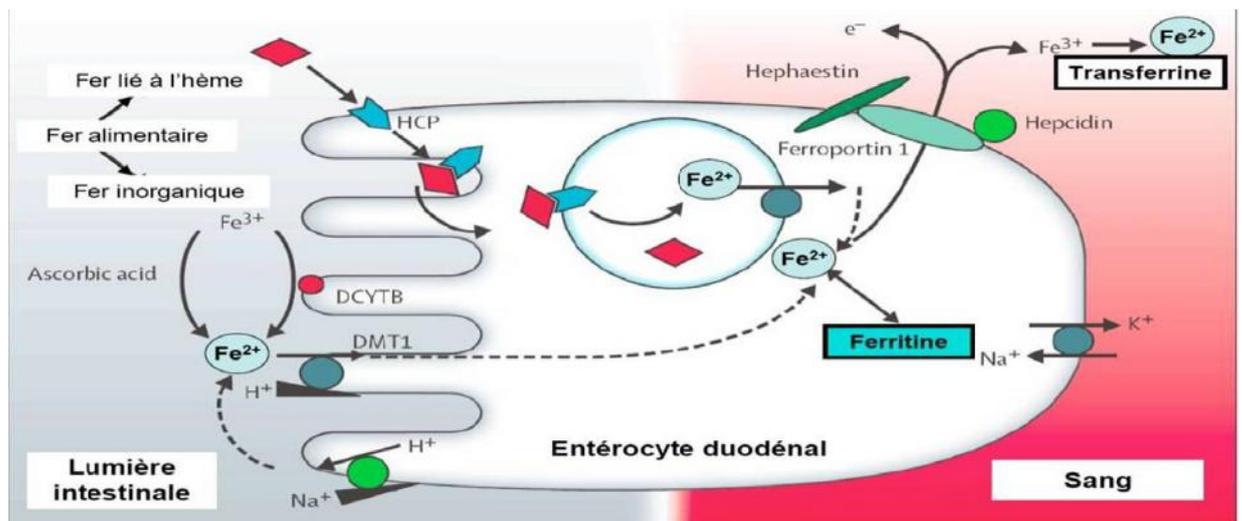


Figure 10 : mécanisme de l'absorption intestinale du fer selon Zimmermann (Zimmermann et Hurrell, 2007).

6.3 Les facteurs influençant l'absorption du fer

Le fer héminique bivalent (viande, volaille) est nettement mieux absorbé que le fer non héminique trivalent (DemarmelsBiasiutti, 2009), son absorption intestinale est moins influencée par les autres composants du repas. Par contre, l'absorption intestinale du fer non héminique 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 (Mpawenimana, 2010), c'est un antioxydant qui permet donc d'éviter l'oxydation (perte d'un électron) du fer ferreux (Fe^{2+}) en fer ferrique (Fe^{3+}) (Broglia, 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 facilité d'absorption du fer qu'ils contiennent, ils favorisent aussi l'absorption du fer non héminique à moindre degré (Broglia, 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 (Broglia, 2010).
- Les aliments riches en calcium : comme les tannins, elles forment un précipité insoluble qui entraîne une moindre absorption intestinale (Broglia, 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 (Broglia, 2010).
- L'anatomie de la muqueuse intestinale, surtout de la partie duodéno-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 (Broglia, 2010).

7. Le transport du fer

Après l'absorption, le fer est transporté dans le plasma par la transferrine, (Beguin, 2002) La transferrine (Tf) également appelée sidérophiline (Arletaet al., 2012), est une glycoprotéine d'environ 80 kD. 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 transferrinbound iron (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).

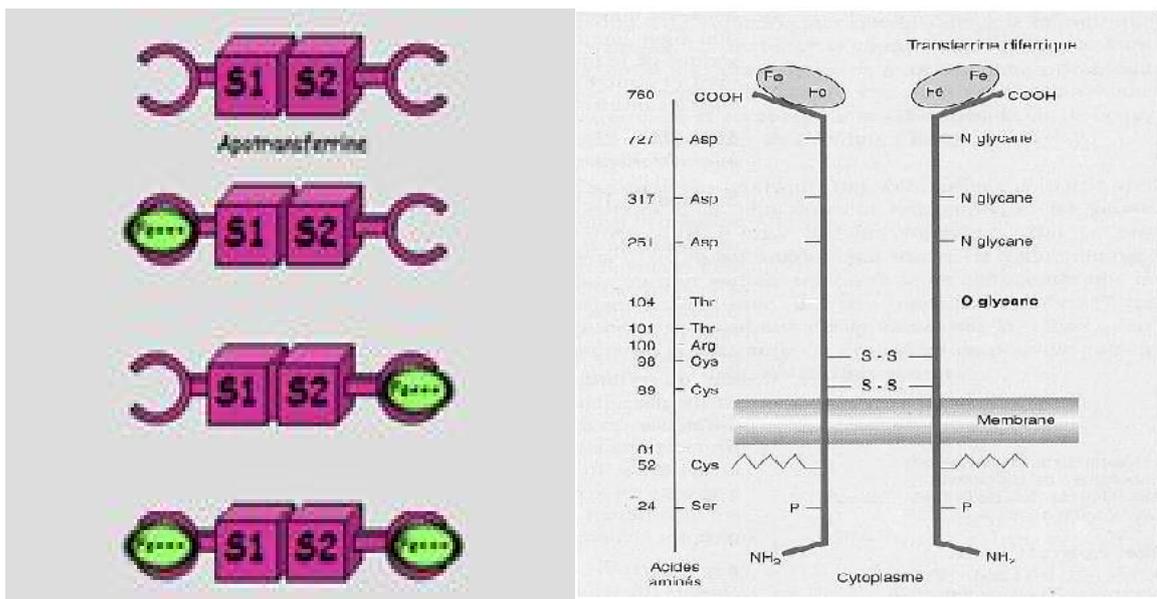


Figure 11 : Les 4 formes de la transferrine (à gauche) et le récepteur de la transferrine (à droite) (Briand et Olivier, 2015).

8. L'entrée cellulaire du fer

L'entrée du fer lié 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 dimérique 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 :

Transferrine di-ferrique > Transferrine mono-ferrique > Apo transferrine (HAS, 2011).

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.

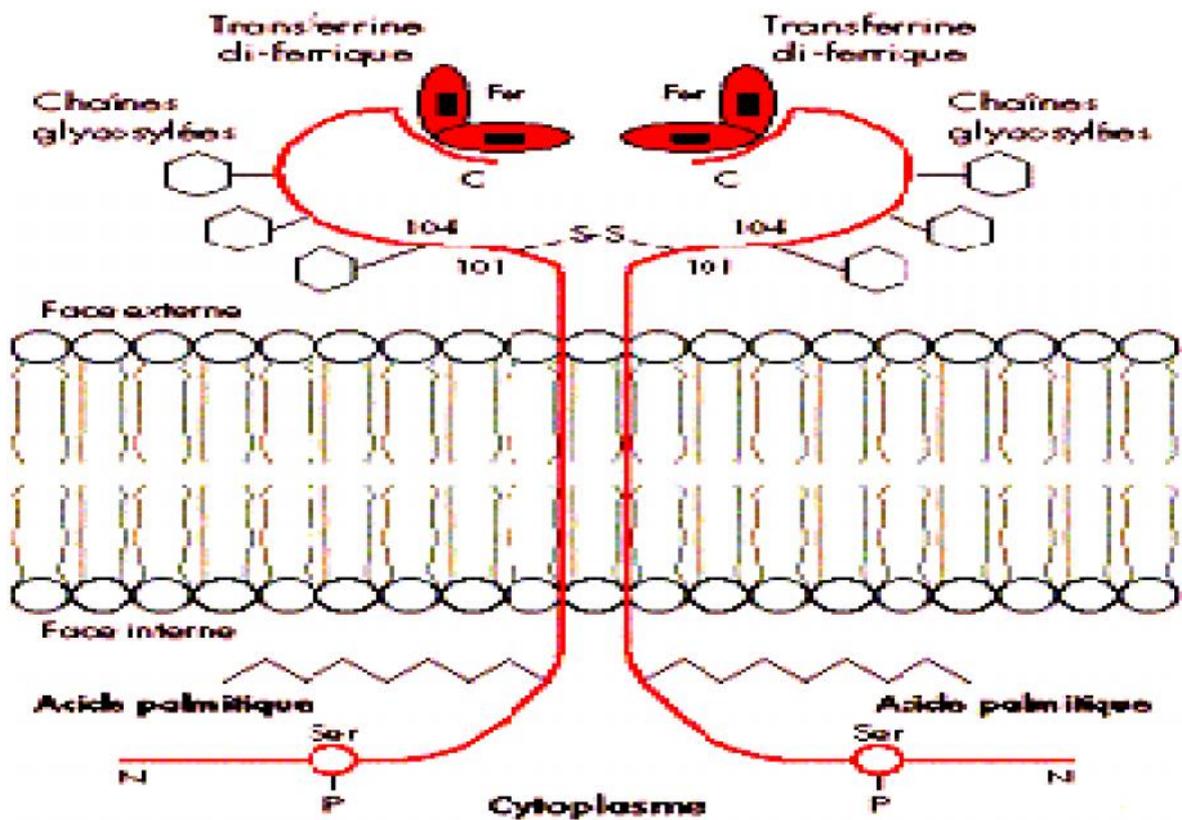


Figure 12 : Représentation du récepteur de la transferrine ancré dans la bicouche membranaire (Rymer, 1996).

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 (Chengetal., 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-TransmembraneEpithelialAntigen of Prostate 3 (STEAP3) qui est une ferri-réductase (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).

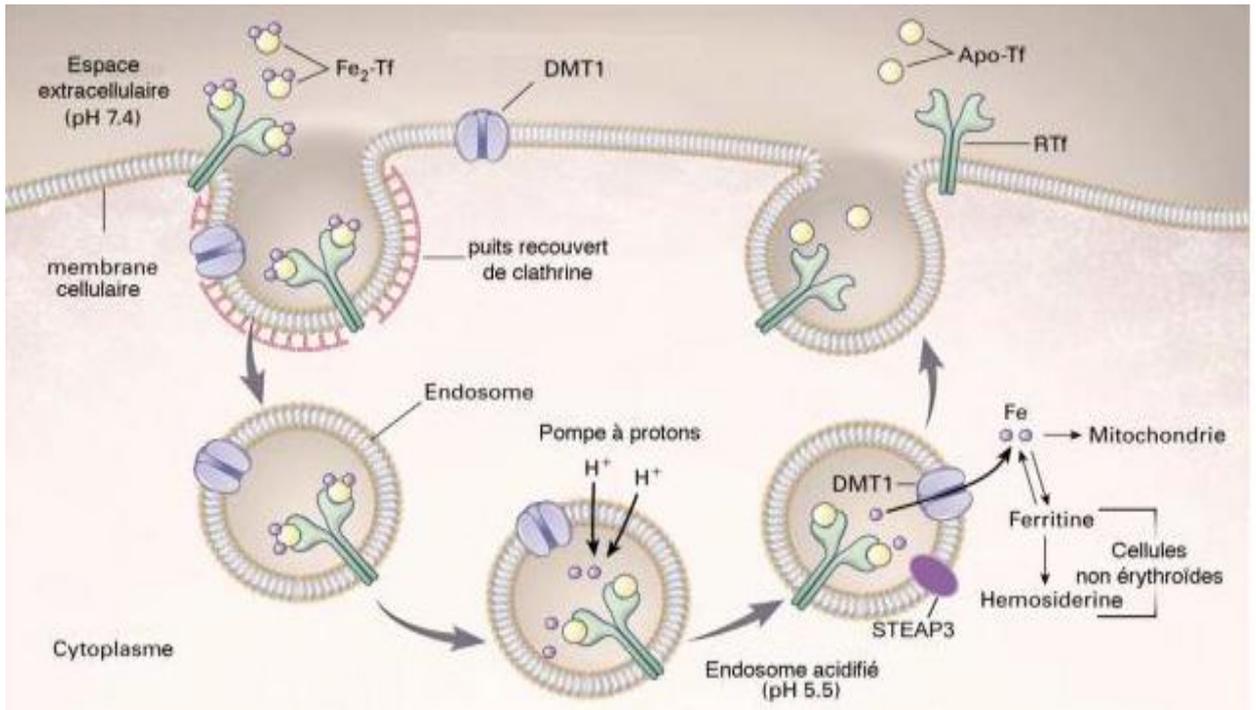


Figure 13: Endocytose du fer lié à la Tf par RTf (Dihi, 2013).

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 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 H⁺ATPase et la réduction du fer entraînent la dissociation du fer de sa liaison à la transferrine. Une ferri-réductase endosomale de la famille Steap réduit le Fe³⁺ en Fe²⁺, permettant ensuite le transport de l'ion Fe²⁺ ainsi libéré vers le cytoplasme par Nramp2/DMT1 (Ghazli 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 ferro-chélatase, 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 associée 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).

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 ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique et constitué 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 ferroportine et de la céruleoplasmine permettant ainsi de satisfaire les besoins érythropoïétiques journaliers (Delaby *et al.*, 2007).

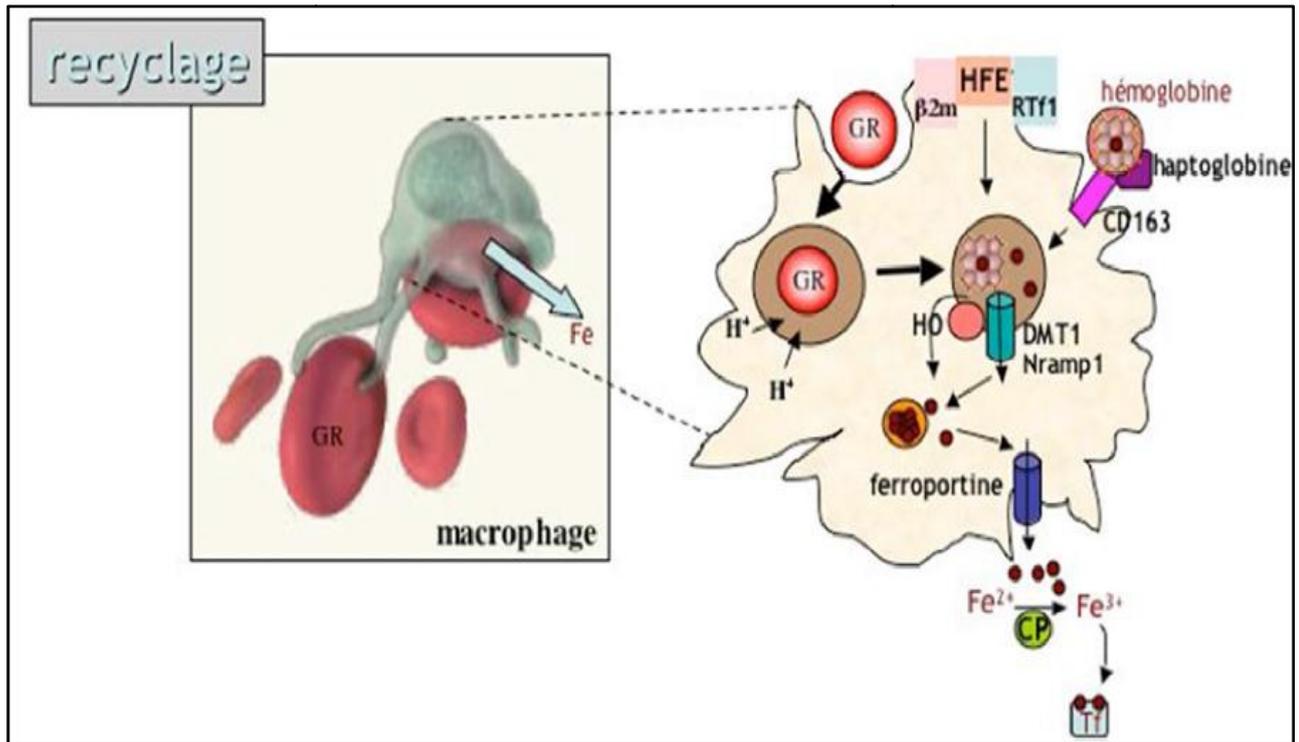


Figure 14 : Érythrophagocytose et recyclage du fer (pietrangelo, 2004).

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 » ou pool de fer labile, (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/ou ferreux lié à des espèces chimiques, probablement de bas poids moléculaire, dont la caractérisation reste à effectuer, (Cadet *et al.*, 2004).

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 héminiques 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).

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 (Valdigué, 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 (poids moléculaire) 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'Apo-ferritine 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 ferroxidase 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'oxyhydroxyde 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 hémosidérine. À 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).

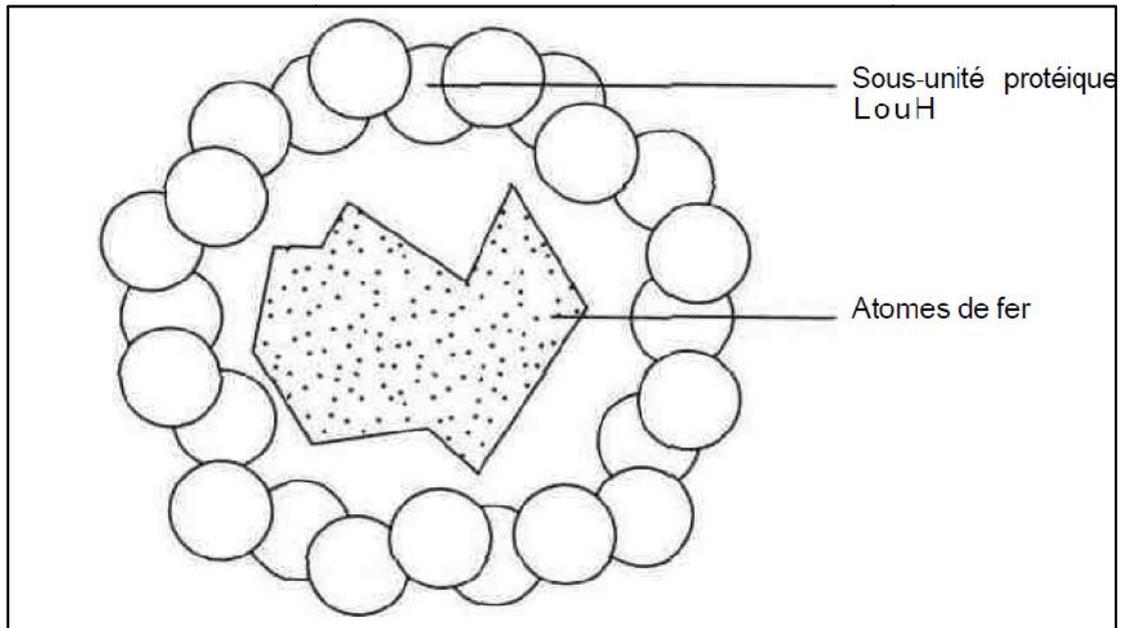


Figure 15 : Schéma de la molécule de ferritine (Valdiguié, 2000).

❖ Hémosidérine

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

12. Les pertes de fer

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

- ✓ Pertes régulières (Doudi et Atia, 2014) : 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 ; (Valdiguié, 2000).
- ✓ Pertes épisodiques (Doudi et Atia, 2014) : liées aux hémorragies, aux pertes menstruelles, à la grossesse et à l'allaitement (Valdiguié, 2000).

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).

A. La régulation intracellulaire de l'absorption intestinale

L'identification de toutes ces protéines de transport, notamment DMT1, DcytB et FPN, a été d'une grande importance pour les études de la régulation de l'absorption du fer à l'échelle cellulaire et moléculaire (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 /ironregulatoryproteins (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 5' non codante et les IRP inhibent sa traduction.

L'invalidation spécifique de IRP1 et IRP2 dans l'intestin chez la souris diminue nettement DMT1 et augmente FPN, entraînant ainsi la mort de l'épithélium intestinal (Galy *et al.*, 2008).

Ces résultats démontrent le rôle crucial des IRP dans le contrôle de l'homéostasie intracellulaire du fer dans les entérocytes et dans le contrôle de l'expression de DMT1 et de FPN (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).

B/ 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 human antimicrobial 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 Pigeon *et al* (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 ferroportine, 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 ferroportine (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, où l'hepcidine entraînerait 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).

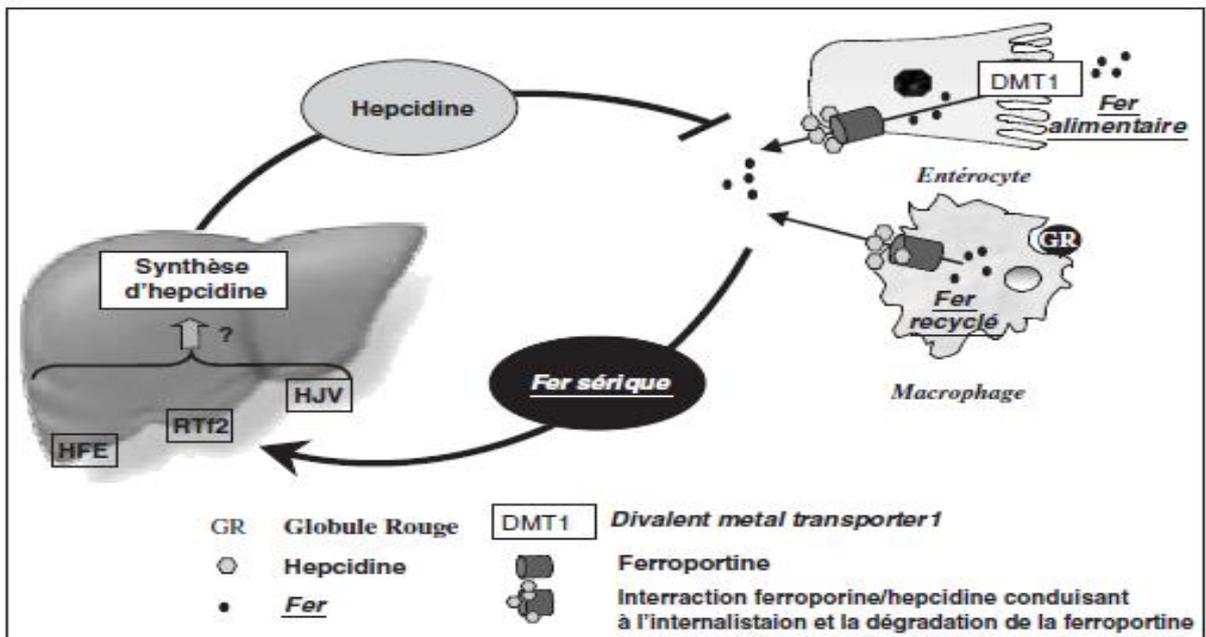


Figure 16 : Boucle de régulation de la production hépatique d'hepcidine et de la quantité de fer circulante (Vaulont, 2006).

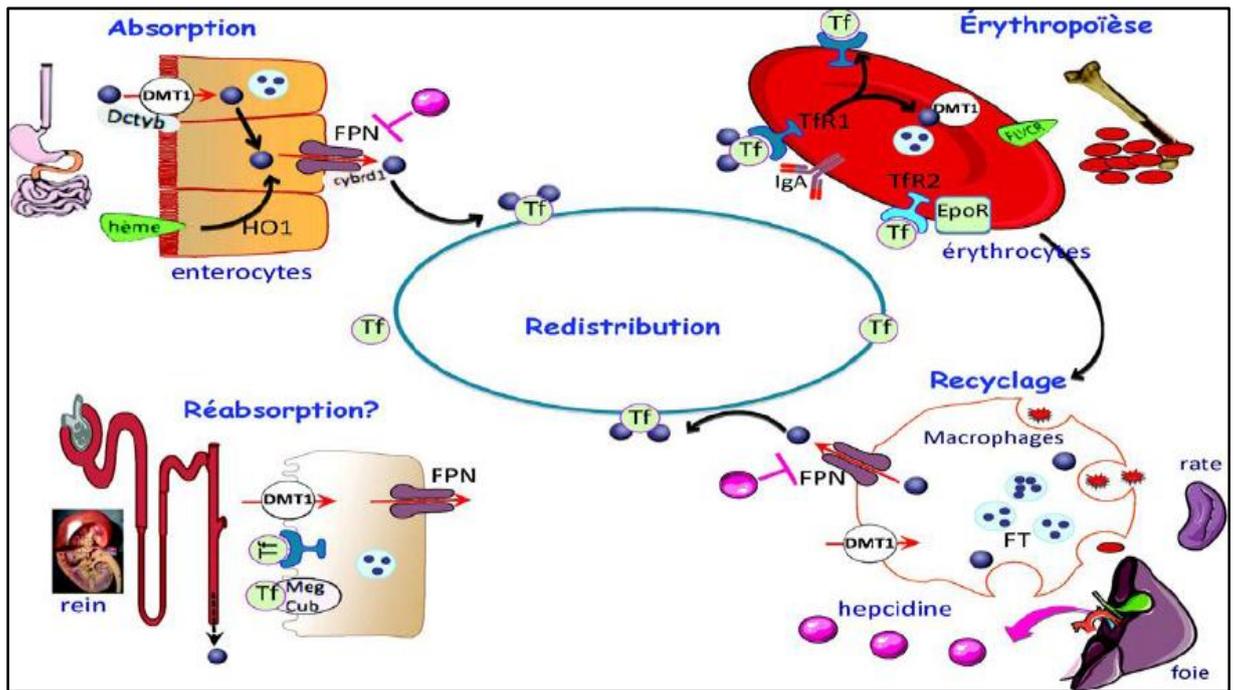


Figure 17 : Homéostasie du fer (Beaumont et Karim, 2013).

Chapitre 3

Fer et grossesse

Chapitre 3: Fer et grossesse

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 (Guillou et Moigneon, 1995). La grossesse dure en moyen neuf mois, regroupés en trois trimestres, (plus exactement 273 jours à partir de la date de la fécondation) commençant à la fécondation pour finir par l'accouchement. Le début de la grossesse est alors fixé au 1 jour.

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).

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 Magnin, 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 Magnin, 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 Magnin, 2008).

Tableau IV : Le volume sanguin durant la grossesse (Lansac et Magnin, 2008).

	Situation de départ	A 36 semaines
Plasma (volume en ml)	2300	3300 ↑
Erythrocytes (volume en ml)	1700	1900 ↑
Volume sanguin (en ml)	4000	5200 ↑
Hémoglobine (en g/dl)	14	12 ↓
Hématocrite (en %)	42	36 ↓

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 (Ayoubiet *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 mg à 175 mg, que l'augmentation de la masse globulaire maternelle nécessite 200 mg à 600 mg et que les pertes sanguines maternelles au moment de la naissance représentent 100 mg 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).

Tableau V : les Besoins en fer au cours de la grossesse (Favier et Hininger-Favier, 2004).

	Fer (mg)
• Foetus	290
• Placenta	25
• Sang	500
• Urine, sueur...	240
Coût total	1055
Économie (arrêt des menstruations)	0,8 à 1,0 mg/jour
Besoins supplémentaires estimés	2,6 mg/jour
T = 80 mg – T2 = 390 mg – T3 = 585 mg	
Apport alimentaire	12,2 à 13,8
Absorption d'origine alimentaire	1,3

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 6 mg/jour au cours du 2^{ème} et du 3^{ème} trimestre jusqu'au 10 mg/jour vers la fin de la gestation (Allen, 1997).

4. Le métabolisme de fer au cours de la grossesse

4.1. L'absorption du fer durant la grossesse

En 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^{ème} et le premier 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^{er}, le 2^{ème} et le 3^{ème} 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).

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).

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^{ème} et 25^{ème} 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'holotransferrine est endocytosée, 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 placentaire 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).

5. Exploration biologique de statut martial

A. Bilan martial

a) 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 ferritinémique (nécrose cellulaire intense) (Valdiguié, 2000).

Son taux varie de 13 à 20 μ mol/l (70 à 110 μ g/100ml). Une anémie dont la sidérémie est inférieure à ce taux est hyposidérémique sinon elle est normosidérémique (Rahmaniet *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).

b) 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 (Yameogo, 2009).

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

c) 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 (Valdigué, 2000).

d) La capacité totale de fixation en 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 (Lazaret *al.*, 2012) Son taux normal est compris entre 250 et 400µg/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).

e) Le coefficient de saturation de la transferrine : CS

Le CST est calculé selon la formule : **CST = fer sérique/TIBC (Total iron-bindingcapacity) 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).

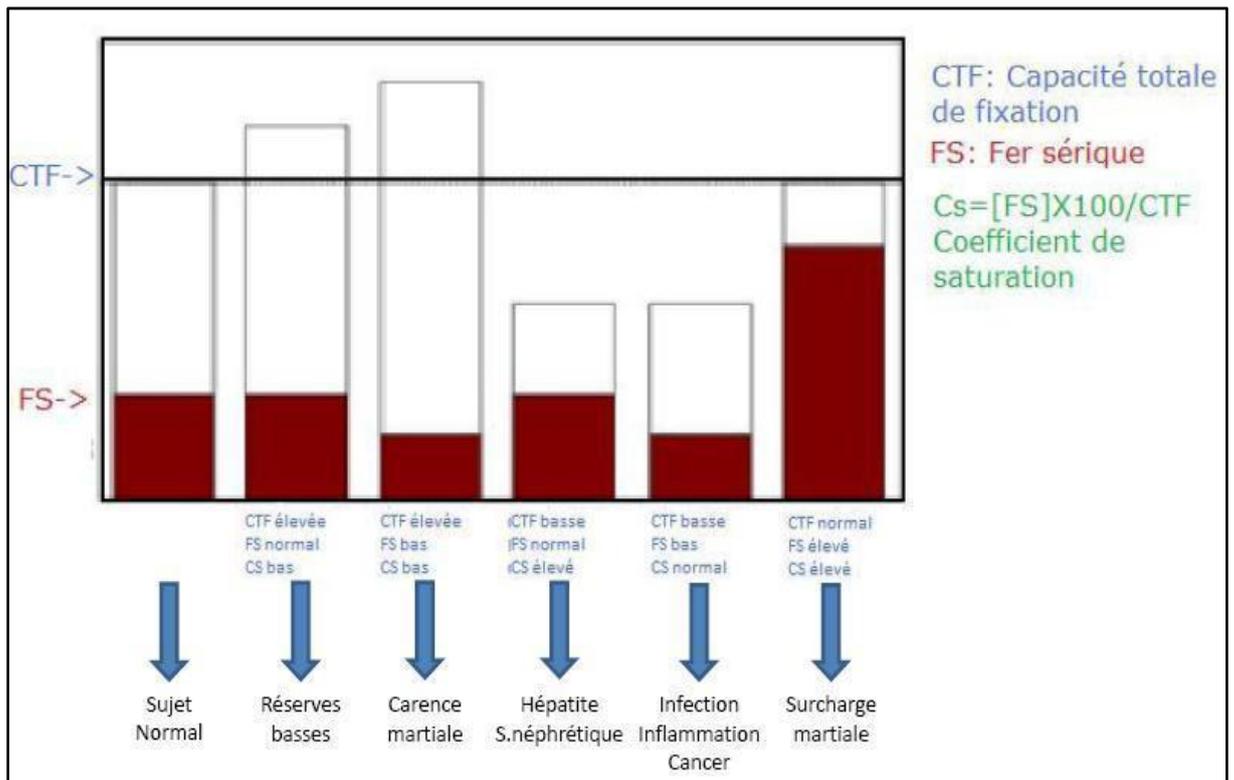


Figure18 : Diagramme des différents bilans martiaux en fonctions de l'état physiopathologique (Dassonneville, 2015).

f) Dosage du récepteur soluble de la transferrine (RsTf)

Son taux est proportionnel aux taux des récepteurs cellulaires 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. (lazaret *al.*, 2012).

B/ Paramètres hématologiques

Appelé aussi Numération Formule Sanguine (NFS), c'est le bilan hématologique classique associé à un bilan explorant la charge martiale dans l'organisme (Broglia, 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) (Figure 25).

Chez la femme enceinte, le nombre de globules blancs et de plaquettes est normal ou très légèrement augmenté en raison d'une hyperactivité médullaire (Broglia, 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 premier et troisième trimestre de grossesse et < 10,5g/dl au second trimestre. (Broglia, 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^3 (Zitouniet Belkebir, 2016). Le VGM est mesuré par les automates de formule sanguines 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 passe en dessous de 32pg, on parle d'hématies hypochromes (Broglia, 2010). calculée selon la formule :

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

CCMH : Correspond à la saturation du GR en hémoglobine, (Lazaret *al.*, 2012), mesurée 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 19 : l'hémogramme (Dassonneville, 2015).

Chapitre 4

Les anomalies de métabolisme de fer chez la femme enceinte

Chapitre 4 : les anomalies de métabolisme de fer chez la femme enceinte**I. Carence martiale et déficit fonctionnel en fer****1 Définition**

La carence martiale signifie que la quantité totale de fer dans l'organisme est diminuée (Broglia, 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. (Valdiguie, 2000).

2 Epidémiologie 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, 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 (Españelet *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% (Aboussalehet *al.*, 2011).

L'anémie par carence martial 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 Guindiet *al.*, 2004). Elle est en cause dans 726 000 morts en période périnatale et dans l'enfance en Asie du sud-Est et en Afrique (Aubry et Bernard-Alex, 2018).

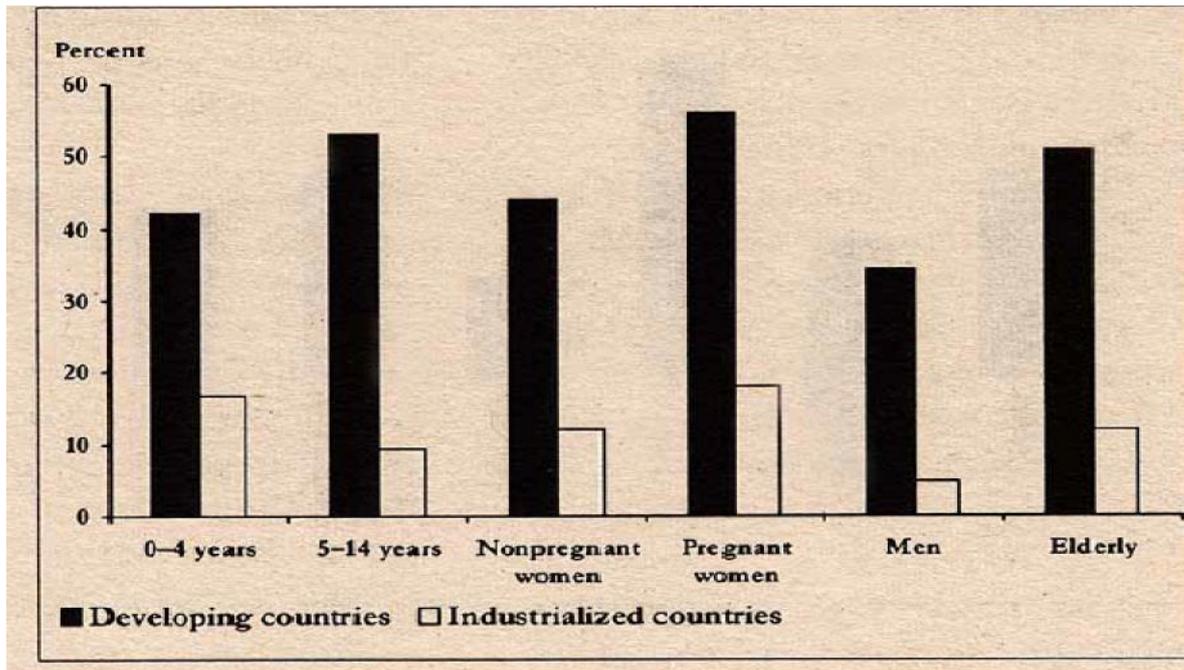


Figure 20 : Prévalence de l'anémie par groupe d'âge dans les pays industrialisés et en développement, 1998(uniotednationons, 2000).

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. (Nikiémaetal., 2010).

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).

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 (Burnatet *al.*, 1993). Le rapport des deux (fer/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 (Burnatet *al.*, 1993).

Phase 3 : l'anémie

Aggravations de l'ensemble des paramètres précédemment affectés ; effondrement de la ferritine, du fer sérique et du CS, augmentation importante de la transferrine et de la capacité total de fixation ou TIBC (Total iron.bindingcapacity) (Burnatet *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 (Broglia, 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 (Burnatet *al.*, 1993).

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).

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 hémique (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 atrophiées achloridriques et les gastrectomies totales ou partielles. Soit des pathologies intestinales comme la maladie cœliaque et le court-circuit duodéno-jéjunal (Dassonneville, 2015).

NB : chez la femme enceinte, ces carences sont d'autant plus profondes que les grossesses sont rapprochées et multiples (Broglia, 2010).

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).

5.3 Anomalies congénitales ou acquises du métabolisme du fer : plus rarement, peuvent résulter d'un : (Benbachir et Naas, 2017).

- Défaut de transport : hypo- ou atransferrinémie congénitale ou hypotransferrinémie acquise.
- Défaut de la voie d'acquisition du fer par les érythroblastes : déficit en TfR ou déficit en DMT1.
- Défaut de régulation de l'hepcidine (IRIDA : Iron-refractory iron deficiency anemia)

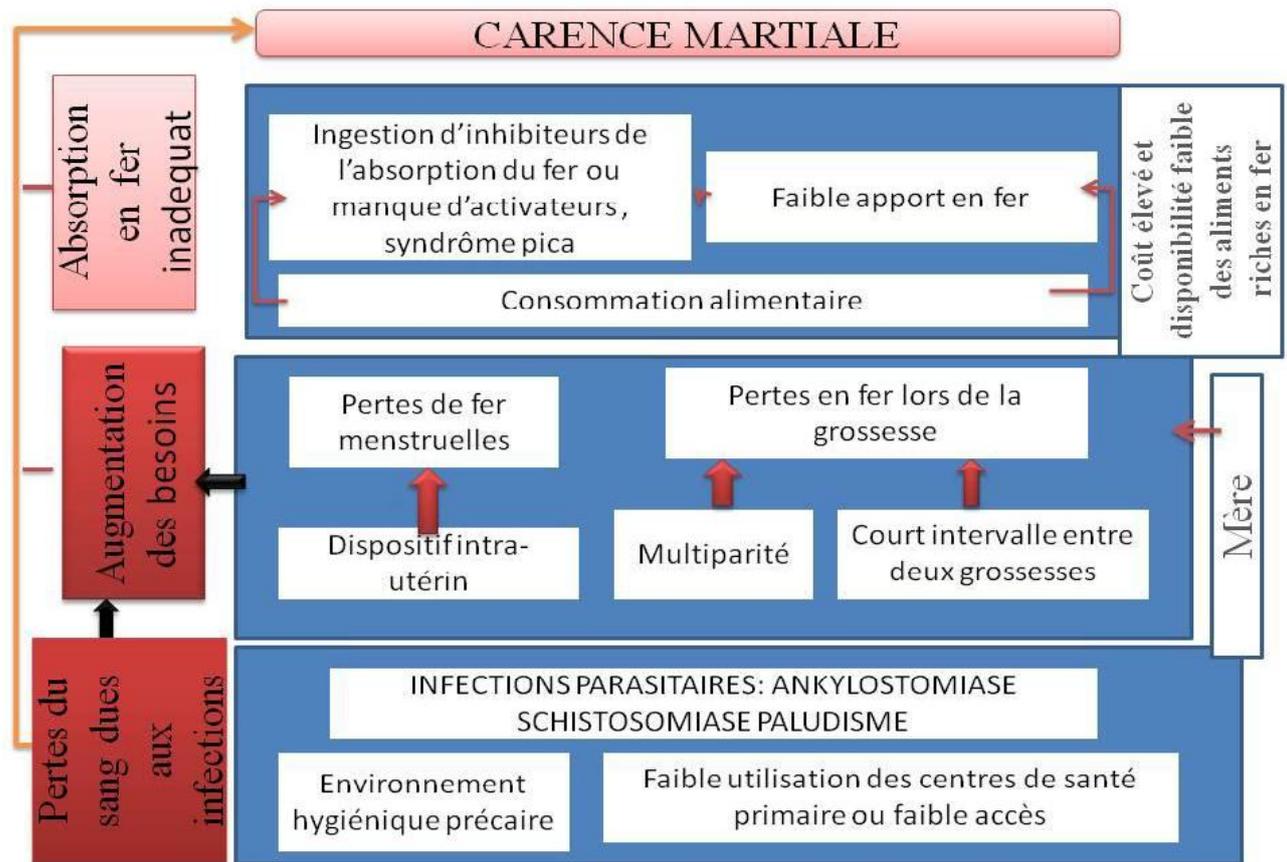


Figure 21 : différentes étiologies de la carence martiale et de l'anémie gravidique (Mpawenimana, 2010).

6.L'anémie par carence martial, l'anémie ferriprive au cours de grossesse

6.1 Définition de l'anémie

Selon la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'anémie est un état pathologique dans lequel le nombre des hématies (ou globules rouges), et avec elles leur capacité de transport de l'oxygène, est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme (Louison, 2013). Ces besoins varient en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude du milieu de vie, de la consommation de tabac et de l'état de grossesse.

L'anémie est caractérisée par une concentration anormalement basse d'hémoglobine inférieure à 13 g/dl chez un homme et inférieure à 12 g/dl chez une femme en dehors de la grossesse. (Caroff-Pétillon, 2008).

Chez la femme enceinte, la définition de l’anémie varie suivant le trimestre de grossesse et repose sur un taux d’hémoglobine inférieur à 11 g/dl aux premier et troisième trimestres et inférieur à 10,5 g/dl au deuxième trimestre. Cette diminution du taux d’hémoglobine pendant la grossesse est due à l’hémodilution physiologique (Caroff-Pétillon, 2008).

L’anémie est généralement considérée comme légère, modérée et sévère lorsque les taux d’Hb sont respectivement compris entre 9 et 10,5 g/dl, 7 et 9 g/dl et inférieur à 7 g/dl (Beucher *etal.*, 2011).

Tableau VI : 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-Pétillon, 2008). Le diagnostic se fait par une numération érythrocytaire et la détermination de la ferritine sérique. (Breymannet *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).

Tableau VII : Les caractéristiques biologiques de l'anémie ferriprive (Legroux et Lucas., 2011).

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

6.3 Diagnostiques différentiels

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 combinée fer/folates,
- L'anémie hémolytique,
- L'hémodilution physiologique de la grossesse (Broglia, 2010).

6.4 Signes cliniques de l'anémie ferriprive (Legroux et Lucas, 2011) (Dassonneville, 2015).

L'OMS (en 2003), recommande un dépistage clinique de l'anémie dès la première consultation de grossesse et à chaque consultation prénatale à la recherche des signes suivant

Signes généraux : (Legroux et Lucas, 2011).

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

Conséquences de l'hypoxémie :(Dassonneville, 2015) (Legroux et Lucas, 2011).

- La dyspnée,
- Fatigue excessive pour un effort modéré,
- Réduction des performances musculaires,
- La tachycardie,
- Crampes.

Signes neurologiques : (par hypoxémie) (Dassonneville, 2015).

- Les vertiges, céphalées
- Bourdonnements d'oreilles

Autres signes associés : (Dassonneville, 2015).

- Glossite : la langue est rouge, douloureuse et dépapillée ; 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.

6.5 Conséquences de l'anémie ferriprive

L'anémie pendant la grossesse augmente le risque périnatal pour la mère et le nouveau-né, et augmente 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 terme 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 terme de mise en œuvre de moyens (techniques et humains) et en terme financier. (Harvey T, 2011).

6.6 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 (Breymannet *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 (Españelet *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 (Breymannetal., 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, bronchoconstriction, hypotension...) ne se produit plus qu'exceptionnellement avec les nouvelles préparations ferriques, exemptes de dextrane. (Breymannet *al.*, 2009).

Tableau VIII : les types de traitement martial durant la grossesse.

trimestre	Taux d'HB	Traitement
Au premier trimestre	Hb < 11 g/dl	supplémenter en fer per os.
Au 6ème mois	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

7. La supplémentation en fer

7.1 Intérêt de la supplémentation en fer

La supplémentation en fer est devenue systématique au cours de la grossesse pour la majorité des gynécologues-obstétriciens français, 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-Favier, 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.

7.2 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).

7.3 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 3ème 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 (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 héminique (viande, poisson), une supplémentation en fer de 30 mg/j dès le début de la grossesse est recommandée (Ayoubi *et al.*, 2012).

II. 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).



1. Surcharges génétiques

Ces surcharges se classent en hémochromatoses et surcharges non hémochromatosiques

1.1.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 (Loréa *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.

1.2.Surcharges génétiques non hémochromatosiques

Les surcharges en fer par mutation du gène de la ferroportine (Pietrangelo, 2004) transporteur assurant, sous le contrôle de l'hepcidine (Nemeth *et al.*, 2004) la sortie cellulaire du fer, notamment au niveau de l'entérocyte et des macrophages, sont les moins rares. Leur expression biologique marquée par une saturation de la transferrine normale ou peu élevée en dépit d'une hyper-ferritinémie volontiers majeure (> 1000 ng/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).

2. Surcharges acquises en fer

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).

2.1 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'hépcidine sous l'effet de la dysérythropoïèse chronique. Mais la cause la plus fréquente est la transfusion de culots érythrocytaires (Baudin, 2012).

3. 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 cytolytiques (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 hypersidéroseacquoise (Brissot *et al.*, 2011 ; Vernet *et al.*, 2001).

Matériels et méthodes

II. Matériels et méthodes

1 La population d'étude

L'étude que nous avons entreprise est de type cas témoin qui a duré 1 mois (27 février 2019 jusqu'à 2 avril 2019). Le recrutement a concerné 124 femmes réparties en deux groupes, un groupe de femmes enceintes (gestantes) (n=71) et un groupe de femme non enceintes (Témoins) (n= 53).

1.1 Le groupe des gestantes

Il s'agit de 71 femmes enceintes recruté à partir de la consultation de la polyclinique de Hamma Bouziane Constantine. Les gestante ont été divisées en 3 groupes :

- Groupe 1 (19 femmes) : femmes enceintes au premier trimestre de grossesse « T1 ».
- Groupe 2 (29 femmes) : femmes enceintes au deuxième trimestre de grossesse « T2 ».
- Groupe 3 (23 femmes) : femmes enceintes au troisième trimestre de grossesse « T3 ».

❖ Les critères d'inclusion

Les gestantes incluses dans la présente étude répondent aux critères suivants :

- Grossesse confirmée.
- Femmes habitant dans la région de Constantine.

❖ Les Critères d'exclusion

Les femmes enceintes qui présentent :

- Une hypertension artérielle,
- Un diabète,
- Un rhumatisme articulaire,
- Pathologies gynécologiques, digestives et d'hémoglobines anormales.

1.2 La population témoin

Elle est constituée de 53 femmes non enceintes volontaires présumées saines, en âge de procréation habitant essentiellement à Constantine et répondant à nos critères d'inclusion et d'exclusion.

❖ **Critères d'inclusion**

- Femmes témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie.
- Mariées.
- En période d'activité génitale.

❖ **Critères d'exclusion** : Les femmes sous traitement vitaminique ou supplémentation martiale.

2 .Méthodologie

2.1. La Fiche de renseignement

Une fiche de renseignement (annexe 1) a été établie, où ont été recueillies les données suivantes :

- Les données démographiques : âge, le poids, la taille, nombre des enfants.
- Les données de l'examen clinique : période de grossesse, cas d'anémie, autre maladies, l'existence d'avortement et traitement médicamenteux prescrit pendant la grossesse.
- Les résultats des examens biologiques.

2.2. Les prélèvements sanguins

Chez chacune des femmes recrutées, un prélèvement sanguin a été réalisé le matin à jeun. Au niveau de la veine du pli du coude. Le sang est recueilli sur des tubes EDTA (Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique) et héparine (Héparinate de Lithium) de 5 ml.

- **Le tube EDTA** a été utilisé pour le dosage des paramètres hématologiques par un analyseur hématologique automatique.
- **Le tube héparine** est centrifugé à 5000 tours par minutes pendant cinq minutes. Par la suite, Le plasma a été recueillis et conservés à -20 degré Celsius en attendant les dosages des paramètres biochimiques.



Figure 22 : Une centrifugeuse de marque « MPW MED. INSTRUMENTS » et de type « MPW-56 ».

2.3. Les dosages biologiques

Le dosage des paramètres hématologiques a été réalisé au niveau du laboratoire de la polyclinique de HammaBouziane.

Les dosages des paramètres biochimiques ont été faits au niveau du laboratoire de biochimie du CHU Constantine sur les autos- analyseurs ADVIA 1800 chemistrysysteme et ARCHITECT ci8200 (fer sérique, ferritine, transferrine, coefficient de saturation de la transferrine (CST), capacité totale de fixation (CTF).

A. Matériels de laboratoire

Pour les besoins de nos manipulations, plusieurs appareils ont été utilisés, à savoir :

- ❖ Une centrifugeuse de marque «MPW MED.INSTRUMENTS » et de type « MPW56»
- ❖ Un automate « ADVIA 1800 CHEMISTRY SYSTEME »
- ❖ Un automate, « ARCHITECT ci8200 »
- ❖ Auto analyseur pour FNS de type « mindray BC-3000 Plus ».

B. Autre matériels :

- Micropipette (de 1000µl et de 10 µl).
- Tubes de prélèvement sanguin (tube EDTA, tube héparine, Tubes sec).
- Seringue et aiguille.
- Désinfectant et Coton.
- Garrot.

2.3.1 Méthode de dosage des paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques sont déterminés par la méthode de Coulter en utilisant l'auto-analyseur spécifique de la FNS.



Figure 23: appareil pour la FNS (automate), (mindray BC-3000 Plus, Chine) (Photo personnelle 2019).

Le mode de fonctionnement de cet automate est basé sur l'aspiration d'une quantité connue de sang total, dilué au préalable par des solutions de dilution adaptées pour chaque type de cellules. Pour la FNS, quelques paramètres hématologiques ont été traités automatiquement (les Globules rouges (GR), les globules blancs (GB), l'hémoglobine (Hb) et l'hématocrite (Ht)). Le sang est aspiré dans des canalicules de diamètres très faibles, permettant le passage des cellules « en file indienne », ce qui entrave la réception d'un faisceau lumineux par une cellule photoélectrique.

Le dosage de l'hémoglobine est basé sur une méthode colorimétrique permettant à l'aide d'un acide (le cyanure de potassium) de transformer l'hémoglobine en cyan méthémoglobine. L'hématocrite ainsi que les indices érythrocytaires (VGM, CCMH et TGMH) sont calculés par intégration mathématique selon les formules classiques introduites dans le logiciel de calcul de l'automate.

Pour la FNS (Formule de Numération Sanguine), les valeurs relatives de la formule leucocytaire sont établies sur la base de l'observation des frottis sanguins. Les valeurs

absolues sont ensuite calculées sur la base du nombre total de globules blancs pour chaque femme.

2.3.2 Méthodes du dosage des paramètres biochimiques

2.3.2.1 Dosage de la ferritine sérique

La mesure des concentrations sériques de ferritine des différents échantillons de sang est effectuée selon la technique immunoturbidimétrique du kit « Ferritin 7K59 ». Par l'auto analyseur ARCHITECT ci 8200.



Figure 24 :L'automate « ARCHITECT ci8200».

➤ Principe biologique de la méthode

Le dosage ARCHITECT ferritin est un dosage immunologique en deux étapes pour la détermination de la concentration de la ferritine dans le sérum et le plasma humains utilisant la technologie de dosage immunologique micro particulaire par chimiluminescence (cmia) avec des protocoles de dosage flexibles, appelée chemiflex.

1. l'échantillon et les microparticules paramagnétiques recouvertes d'anticorps anti-ferritine sont mis en présence. La ferritine présente dans l'échantillon se lie aux microparticules recouvertes d'anticorps anti-ferritine.

2. après lavage, le conjugué d'anticorps anti-ferritine marqué à l'acridinium est ajouté pour créer un mélange réactionnel.

3. après un autre cycle de lavage, les solutions de pré activation et d'activation sont ajoutées au mélange réactionnel.

4. la réaction chimiluminescente résultante est mesurée en unités relatives de lumière (URL). Il existe une relation directe entre la quantité de ferritine dans l'échantillon et les URL détectées par le système optique ARCHITECT System.

➤ **Prélèvement et préparation des échantillons pour l'analyse**

❖ **Types d'échantillons**

Types d'échantillons validés à utiliser avec ce dosage :

Types d'échantillons	Tubes de prélèvement
Sérum humain	Sérum Tubes séparateurs de sérum
Plasma humain	EDTA tripotassique Héparinate

- Les valeurs individuelles de concentration plasmatiques peuvent différer des concentrations sériques de plus de 10%
- Les échantillons prélevés sur EDTA tripotassique peuvent donner des valeurs inférieures à celles du sérum, alors que les échantillons prélevés sur héparinate de lithium peuvent donner des valeurs supérieures à celles du sérum.
- Aucun autre anticoagulant n'a été vérifié pour l'utilisation avec le dosage ARCHITECT ferritin.
- L'utilisation d'autre type de tube de prélèvement d'échantillons n'a pas été testée avec ce dosage.
- Lors de l'évaluation de séries d'échantillons, il est recommandé d'utiliser le même type d'échantillons pendant toute l'étude.
- L'appareil n'est pas configuré pour détecter le type d'échantillon utilisé. Il revient par conséquent à l'utilisateur de vérifier les types d'échantillons utilisés dans le dosage.

❖ **Etats des échantillons**

- Pour obtenir des résultats optimaux, les échantillons de sérum et de plasma ne doivent pas contenir de fibrine, ni de globules rouges ou autre particules en suspension.

- Pour les échantillons de sérum, s'assurer que le caillot s'est complètement formé avant de les centrifuger. Certains échantillons, en particulier ceux provenant de patients sous traitement anticoagulant ou thrombolytique, peuvent présenter des temps de coagulation élevés. Si l'échantillon est centrifugé avant la formation complète du caillot, la présence de fibrine peut entraîner l'obtention de résultats erronés.
- Afin d'éviter une contamination croisée, il est recommandé d'utiliser des pipettes ou des embouts de pipettes à usage unique.

➤ Préparation pour l'analyse

- Les échantillons doivent être homogénéisés avec soin après décongélation, en les passant au vortex à une vitesse faible ou en les retournant délicatement, puis centrifugés avant emploi, de façon à éliminer les globules rouges ou les particules en suspension et à obtenir des résultats cohérents.
- Vérifier l'absence de bulle, les éliminer à l'aide d'un bâtonnet avant l'analyse. Utiliser un bâtonnet neuf pour chaque échantillon afin d'éviter toute contamination croisée.

➤ Conservation des échantillons

Type d'échantillon	Température de conservation	Durée maximale de conservation
Sérum ou plasma humain	2 à 8 °C	7 jours

Si le dosage est effectué plus de 24 heures après le prélèvement, séparer le sérum ou le plasma du caillot, du séparateur de sérum ou des globules rouge.

Si le dosage est effectué plus 7jours après le prélèvement, les échantillons devront être conservés congelés à une température inférieurs ou égale à -10 °C.

Les échantillons conservés congelés à une température inférieure ou égale à -10 °C pendant 12 mois n'ont pas présenté de différence de performance.

Eviter les cycles de congélation-décongélation répétés.

➤ Transport des échantillons

- Lorsque des échantillons sont expédiés, ils doivent être conditionnés et étiquetés conformément à la législation régissant le transport des échantillons cliniques et des substances infectieuses.

- Ne pas dépasser les temps de conservation mentionnés ci-dessus.
- **Limites de la méthode**
- Pour établir un diagnostic, les résultats doivent toujours être utilisés conjointement avec d'autres données, à savoir les symptômes, les résultats d'autres analyses, l'examen clinique, etc.
- Si les concentrations de ferritine ne correspondent pas à l'observation clinique, il est recommandé d'effectuer un dosage additionnel.
- Les échantillons prélevés sur des patients auxquels ont été administrées des préparations d'anticorps monoclonaux de souris à des fins diagnostique ou thérapeutiques peuvent contenir des anticorps humains anti-souris (HAMA). De tels échantillons peuvent donner des résultats faussement élevés ou abaissés lorsqu'ils sont testés avec des kits de dosage tels qu'ARCHITECTferritin qui utilisent des anticorps monoclonaux de souris.
- **Valeurs attendues**

L'évaluation d'échantillons de sérum prélevés sur 32 hommes sains et 60 femmes saines avec le dosage ARCHITECT ferritin a fourni les résultats suivants.

Valeurs attendues	Nombre de sujets	Médiane (ng/ml)	Intervalle de confiance à 95%(ng/ml)
hommes	32	75.62	21.81 – 274.66
femmes	60	39.42	4.63 – 204.00

Ces individus ont été déterminés comme normaux avec le dosage AxSYMferritin. Il est recommandé à chaque laboratoire d'établir ses propres valeurs de référence qui peuvent être spécifiques de la population analysée, selon des critères géographiques, humains, alimentaires ou environnementaux.

Des taux de ferritine inférieurs à 10ng/ml sont l'indication d'une anémie ferriprive. Cependant, des patients atteints d'anémie ferriprive peuvent présenter des taux élevés ou normaux de ferritine pour d'autres raisons, comme une affection hépatocellulaire ou un traitement par le fer.

➤ **Sensibilité analytique**

Le dosage ARCHITECT ferritin a été conçu de manière à fournir une sensibilité analytique 1 ng/ml. La sensibilité analytique est définie comme étant égale à la Concentration à 2 écarts-types par rapport à la valeur URL moyenne d'ARCHITECT ferritin MasterCheck niveau 0 (0.0 ng/ml), ce qui représente la plus petite concentration mesurable de ferritine pouvant être distinguée de zéro, la sensibilité analytique moyenne du dosage ARCHITECT ferritin a été calculée comme étant < 1 ng/ml (n=36 séries).

➤ **Interférence/spécificité**

Le dosage ARCHITECT ferritin a été conçu de manière à fournir une interférence moyenne 10% avec l'hémoglobine, la bilirubine, les triglycérides et les protéines aux concentrations indiquées ci-après. L'interférence potentielle de ces 4 composants a été étudiée pour le dosage ARCHITECT ferritin. Aux concentrations indiquées ci-après, ce dernier a montré une interférence moyenne 10%.

- Hémoglobine 200 mg/dl,
- Bilirubine 20 mg/dl,
- Triglycérides 3000 mg/dl,
- Protéines 2 g/dl et 12 g/dl.

2.3.2.2 Dosage du fer sérique

La mesure des concentrations sériques du fer est réalisée par dosage colorimétrique (kit « Iron_2 »).

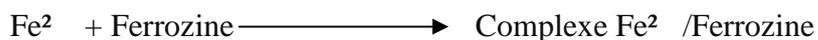
➤ **Principe de la méthode**

En milieu acide, le fer ferrique est dissocié de sa protéine de transport, la transferrine, et réduit simultanément en fer ferreux. Le fer ferreux est alors complexé avec la ferrozine, un indicateur sensible de la présence de fer, et donne un chromophore coloré dont le pic d'absorption se situe à 571/658 nm.

- **Réactifs** :Les réactifs sont conditionnés comme indiqué ci-dessous.
- **Composants et concentrations**

Réactif	Composant	concentration
Réactif 1	Tampon acétate	150 mmol/l
	de guanidinium	4.5 mol/l
	détergent	8.25 mmol/l
Réactif 2	Ferrozine	1.7 mmol/l
	ascorbique	40 mmol/l
	guanidinium	4.0 mol/l

- **Equation de la réaction**



- **Manipulation des échantillons**

Siemens diagnostics recommande d'utiliser des échantillons de sérum ou de plasma (héparinate de lithium) avec cette méthode. Des échantillons hémolysés peuvent produire des interférences significatives dans cette méthode.

- **Interférences**

Substance interférente	Concentration en substance interférente	Concentration en fer de l'échantillon	interférence*
Bilirubine (conjuguée et non conjuguée)	50 mg/dl (855 $\mu\text{mol/l}$)	50 $\mu\text{g/dl}$ (9.0 $\mu\text{mol/l}$)	AIS
Lipémie (à partir d'intralipid)	500 mg /dl (5.65 mmol/l)	62 $\mu\text{g/dl}$ (11.1 $\mu\text{mol /l}$)	AIS

*AIS = aucune interférence significative. Un pourcentage d'effet 10% est considéré comme une interférence significative.

**telle que la trioléine

➤ **Plage analytique**

Cette méthode est linéaire 2 à 1000 ug\dl (de 0.3 à 179.0 μmol /l) pour le sérum et le plasma. Simens diagnostics a validé une condition de rè-analyse automatique pour cette méthode .qui étend la plage de signalement jusqu'à 2000 ug/dl (358.0 μmol /l) pour le sérum et le plasma.

➤ **Valeurs de référence :** Le tableau suivant répertorie les plages de référence de cette méthode :

Sexe	plage de référence
Hommes	65 - 175 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (11.6 - 31.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$)
Femmes	50 - 170 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (9.0 - 30.4 $\mu\text{mol}/\text{l}$)

2.3.2.3.Dosage de la transferrine sérique

La transferrine dans les échantillons de sérum est analysée par la techniqueimmuno-turbidimétrique en fonction du kit «1E04 Transferrin ».

➤ **Principes de méthode**

Le test Transferrine est une procédure immunoturbidimétriquequimesure en augmentant la turbidité de l'échantillon causée par la formation decomplexes immuns insolubles quand un anticorps anti-transferrine est ajoutél'échantillon. L'échantillon contenant la transferrine est incubé avec un tampon(R1) et une détermination de blanc d'échantillon est effectuée avant l'addition d'anticorps à la transferrine (R2).

➤ **Réactifs :**1E04 Transferrine est fourni sous forme de deux réactifs liquides, prêts à l'emploi. Le kit contient :

Réactif	Composant	concentration
Réactif 1	Tris	100 mmol/l
	PolyethyleneGlycolSodiumAzide	45 g/l
		0.1 %
Réactif 2	Anti-human transferrin goat	40 %
	serumTRIS 100 mmol/L	100 mmol/l
	Sodium Azide	0.1 % mol/l

➤ **Prélèvement et manipulation des échantillons**

Séparez le sérum des globules rouges ou du gel dès la collecte. Certains échantillons, en parlant de processus de coagulation. Des caillots de fibrine peuvent ensuite se former en particulier chez les patients recevant un traitement anticoagulant ou thrombolytique, peut durer plus longtemps dans ces sérums les caillots pourraient provoquer des résultats de test erronés.

- Plasma: Utiliser le plasma collecté selon les techniques classiques de ponction veineuse. dans des tubes en verre ou en plastique. Les anticoagulants acceptables sont le lithium/l'héparine (avec ou sans barrière de gel), l'héparine de sodium et l'EDTA. S'assurer que la centrifugation est adéquate pour éliminer les plaquettes. Séparer plasma des globules rouges ou du gel aussitôt après la collecte.

➤ **Valeurs attendues :**

	Gamme * (mg/dl)	Gamme * (g/l)
1 à 14 ans		
Mâle	186 à 388	1.86 à 3.88
Femelle	180 à 391	1.80 à 3.91
> 14 à 60 ans		
Mâle	174 à 364	1.74 à 3.64
Femelle	180 à 382	1.80 à 3.82
> 60 à 80 ans		
Mâle	163 à 344	1.63 à 3.44
Femelle	173 à 360	1.73 à 3.60

Pour convertir les résultats de mg/dl en g/l, multipliez mg/dl par 0,01. Il est recommandé que

chaque laboratoire détermine ses propres valeurs de référence fonction des caractéristiques locales de la population.

2.3.2.4 Le dosage de la TIBC (CTF : la capacité totale de fixation de fer)

Dans notre étude le dosage de la TIBC a été effectué par auto analyseur type SIEMENS ADVIA 1800 Chemistry System.



Figure 25 : ADVIA 1800 CHEMISTRY SYSTEME.

➤ Résumé et explication

Cette méthode mesure la capacité totale de fixation du fer au cours d'un processus séquentiel suivi par spectrophotométrie. L'échantillon est ajouté à un réactif R1 acide contenant de fer et un colorant fixant le fer. Le fer fixé est libéré dans le réactif R1 acide. Un tampon neutre R2 est ajouté. Et le changement de pH permet au fer de se fixer et de saturer la transferrine contenue dans l'échantillon. La diminution de l'absorbance est directement proportionnelle à la capacité totale de fixation du fer de l'échantillon de sérum.

➤ Principe de dosage

La méthode ADVIA capacité totale de fixation du fer (TIBC) utilise deux réactifs dans un processus séquentiel suivi par spectrophotométrie avec longueur d'onde de mesure de 658 nm

*Etape 1 :

- a. le système ajoute à l'échantillon de sérum le réactif **R1**. Un tampon acide contenant un colorant fixant le fer (chromazunol B) et du chlorure de fer
- b. le PH faible de R1 dissocie le fer de la transferrine

c. le fer forme alors un complexe coloré avec le colorant de la fin de la première étape. Le complexe coloré représente à la fois le fer contenu dans le sérum et l'excès de fer déjà présent dans R1

***étape 2 :**

a. le système ajoute alors de R2, un tampon neutre.

b. le pH est modifié, ce qui induit une augmentation importante de l'affinité de la transferrine pour le fer.

c. la transferrine sérique fixe rapidement le fer en l'extrayant du complexe colorant-fer.

d. la diminution observée de l'absorbance du complexe coloré colorant-fer est directement proportionnelle à la capacité totale de fixation du fer de l'échantillon de sérum.

➤ **Equation de la réaction**



➤ **Préparation et utilisation des réactifs**

Les réactifs sont prêts à l'emploi. Avant utilisation, agitez délicatement les réactifs pour en éliminer les bulles et garantir leur homogénéité.

➤ **Interférences**

Siemens diagnostics a testé les substances interférentes éventuelles ci-dessous, les résultats sont les suivants : ADVIA1200.

Substance interférente	concentration en substance interférente	Concentration en TIBC dans l'échantillon	interférence
Bilirubine (Non conjuguée)	50 mg/ dl 855 µmol/l	500 µg/dl (89.5 µmol/l)	AIS
Bilirubine (conjuguée)	25 mg/dl (428 µmol/l)	500 µg/dl (89.5 µmol/l)	AIS
Hémolyse (hémoglobine)	1000 mg/dl 10.0 g/l	500 µg/dl 89.5 µmol/l	AIS

Lipémie (à partir de la concentration en triglycérides)	1000 mg/dl (11.3mmol/l)	500 µg/dl 89.5 µmol/l	AIS
Lipémie (à partir d'intralipid)	750 mg/dl (8.5mmol/l)	500 µg/dl 89.5 µmol/l	AIS

➤ **Les valeurs de référence**

La plage de référence pour cette méthode s'étend de 250 à 450 µg/dl (44.8 – 80.6 µmol/l).

➤ **Calcul**

On utilise la formule suivant pour obtenir l'UIBC (unsaturated iron binding capacity- capacité de fixation du fer insaturé) à partir de la TIBC sérique et du fer

$$TIBC - FER = UIBC (\mu\text{g/dl ou } \mu\text{mol/l}).$$

2.3.2.5 Le coefficient de saturation de la transferrine CS

Le Cs est mesuré automatique par l'auto analyseur ADVIA 1800 chemistry system selon l'équation suivante

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

1.3 Analyse statistique

L'analyse statistique des données a été effectuée à l'aide du logiciel Epi Info version 7.0.

Les paramètres quantitatifs sont présentés sous forme de moyenne ± écart-type et les paramètres qualitatifs par l'effectif suivi du pourcentage.

- La comparaison des variances a été réalisée par le test d'ANOVA en cas de distribution normale. Dans le cas d'inégalité des variances objectivées par le test d'homogénéité des variances de Bartlett, le test non paramétrique de Mann-Whitney est utilisé.

➤ **Le choix de la p value**

Le seuil critique a priori est de 0.05 (risque). Si la valeur de p calculée est inférieure à ce seuil, la différence entre les paramètres est déclarée statistiquement significative pour le seuil

choisi. L'usage a retenu de manière consensuelle l'ensemble des seuils (0.05, 0.01, 0.001) qui représentent des risques raisonnables pour prendre une décision.

Résultats

Les résultats

II.1. Répartition de la population d'étude

Nous avons recruté 140 femmes réparties comme suit (figure 26):

- 71 gestante
- 53 femmes en période d'activité génitale non enceintes (témoins).

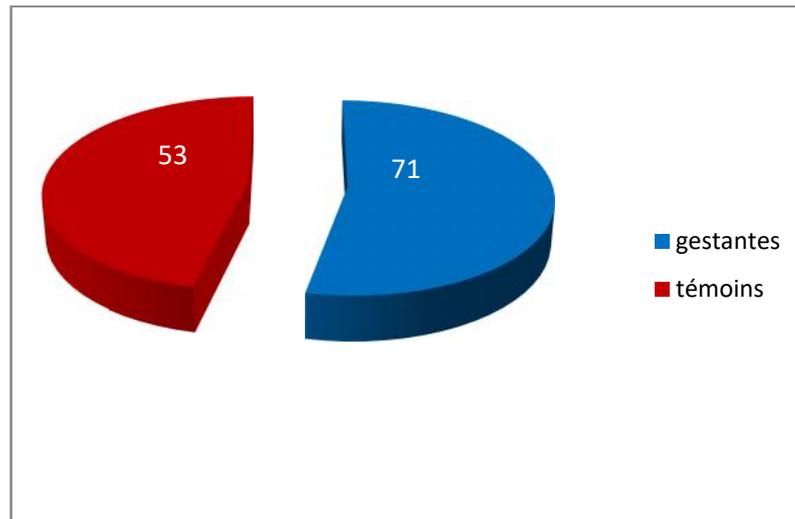


Figure 26: Répartition de la population d'étude.

II.2. Répartition de la population d'étude selon l'âge

L'âge moyen de nos gestantes est de 30 ± 5.10 ans ; celui des témoins est de 31.43 ± 5.9 ans.

Il n'existe aucune différence significative entre nos gestantes et nos témoins (Tableau IX).

Tableau IX : Répartition de la population d'étude selon l'âge.

L'âge (année)	Gestantes	Témoins	P value
moyenne	30	31,43	0,15
Ecart type	± 5.10	± 5.90	

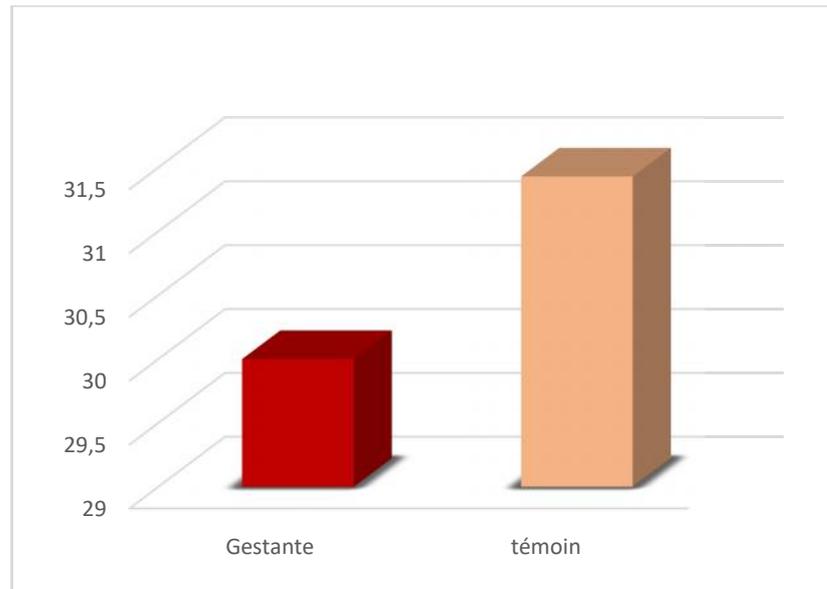


Figure 27 : Répartition de la population d'étude selon l'âge.

II.3. Répartition de la population d'étude selon l'IMC

La moyenne des IMC dans notre étude est de $27.72 \pm 4.74 \text{ kg/m}^2$ chez les gestantes contre $27.81 \pm 9.18 \text{ kg/m}^2$ chez les témoins. Nos témoins et nos gestantes sont en surpoids. Cependant la différence entre gestantes et témoins reste non significative (Tableau X).

Tableau X : Moyennes des IMC chez les gestantes et les témoins.

IMC (kg/m^2)	Gestantes	témoins	P value
moyenne	27.72	27.81	0,95
Ecart type	± 4.74	± 9.18	

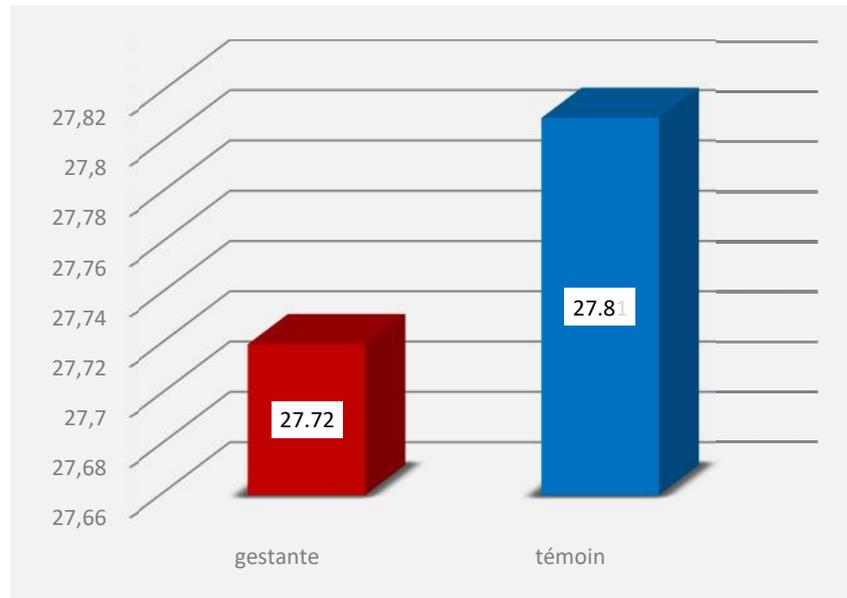


Figure 28 : Moyennes des IMC chez les gestantes et les témoins.

II.4. Répartition de la population d'étude selon le taux d'hémoglobine

Selon nos résultats, il existe une différence significative ($p < 0.046$) entre le taux moyen de l'hémoglobine chez les gestantes et chez les témoins. En effet le taux moyen de l'hémoglobine est plus élevé chez les témoins (Tableau XI).

Tableau XI : Répartition de la population d'étude selon le taux d'hémoglobine.

Hb (mg/dl)	Gestantes	témoins	P value
moyenne	12.19	12.72	0.046
Ecart type	± 1.93	± 1.72	

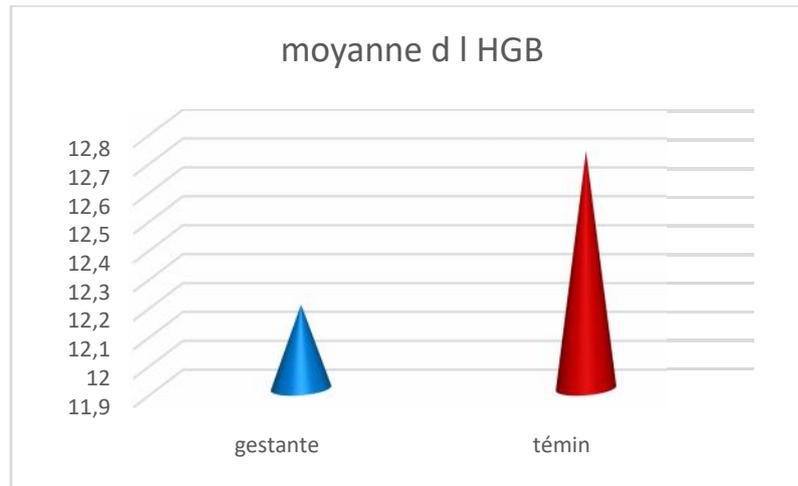


Figure 29 : Répartition de la population d'étude selon le taux d'hémoglobine.

II.5. Répartition de la population d'étude selon la moyenne du VGM

Aucune différence de la moyenne du VGM n'a été retrouvée entre nos gestantes et nos témoins.

Tableau XII : Répartition de la population d'étude selon la moyenne du VGM.

VGM	Gestante	témoin	P value
moyenne	84.66	82.07	0.22
Ecart type	±11.92	±11.12	

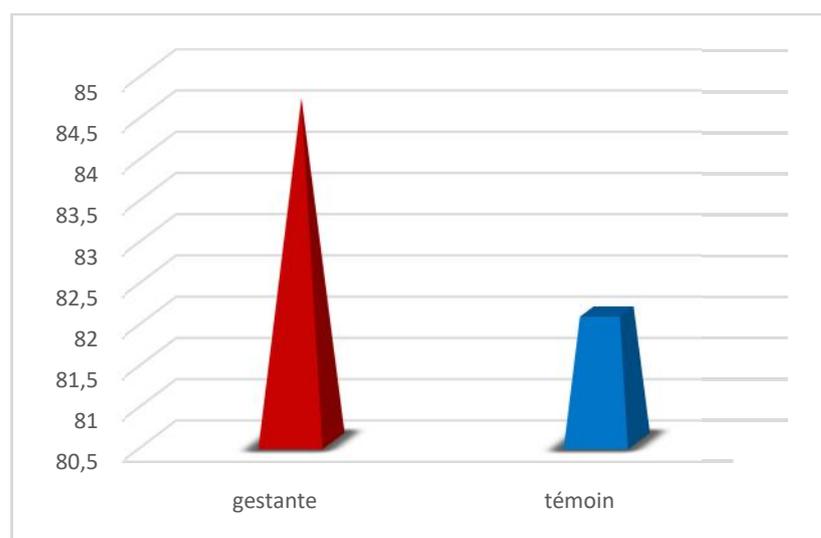


Figure 30: Répartition de la population d'étude selon la moyenne du VGM.

II.6. Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la CCMH

Les résultats obtenus présentés dans le tableau (XIII) et la figure (31) montrent qu'il n'y a aucune variation significative ($P > 0.05$) de la moyenne de la CCMH chez les gestantes par rapport aux femmes témoins.

Tableau XIII: Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la CCMH.

CCMH (g/dl)	Gestante	témoin	P value
moyenne	36.83	31.70	0.28
Ecart type	±34.48	±1.27	



Figure 31 : Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la CCMH.

II.7. Répartition de la population d'étude selon la moyenne du fer

On constate qu'il existe une différence entre les deux populations, avec une sidéremie plus élevée chez les témoins par rapport aux malades. Cette élévation reste non significative (Tableau XIV).

Tableau XIV : Répartition de la population d'étude selon la moyenne du fer.

Fer (µg/dl)	gestantes	Témoins	P-value
moyenne	74,78	58,84	0,05
Ecart type	49,17	37,87	

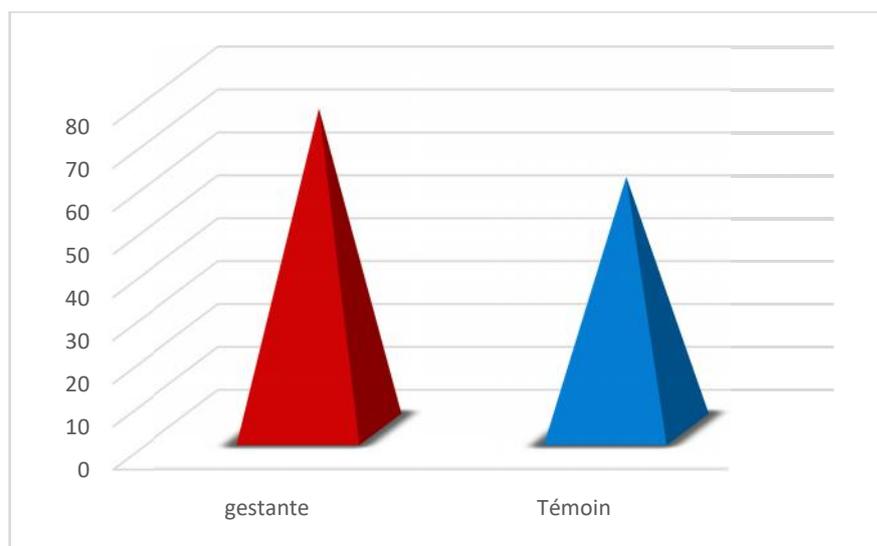


Figure 32 : Répartition de la population d'étude selon la moyenne du fer.

II.8. Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TCMH

Le taux moyen de la TCMH est élevé d'une manière significative chez les femmes enceintes comparées aux témoins.

Tableau XV : Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TCMH.

TCMH (pg)	gestantes	témoins	P-value
moyenne	28,21	25,99	0,001
Ecart type	3.23	4,07	

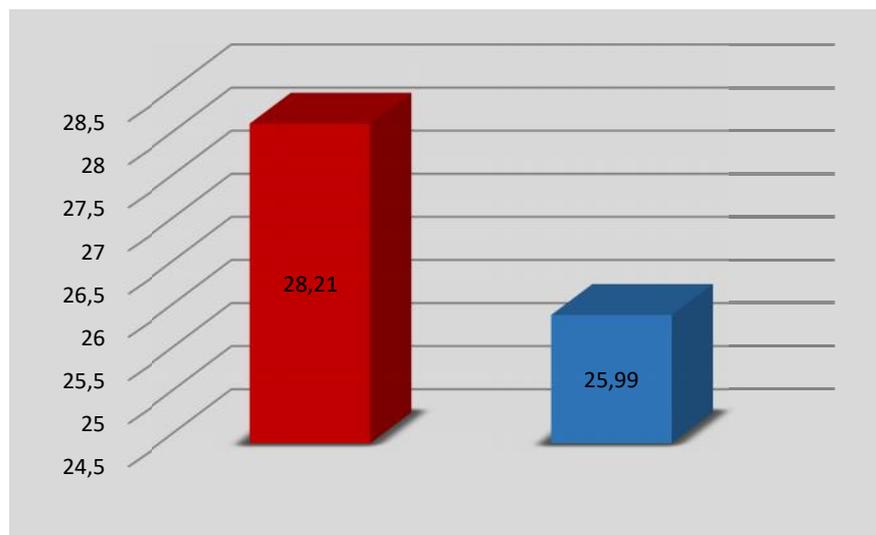


Figure 35 . Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la 1CMH.

II.9. Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de la transferrine

Les résultats présentés dans le tableau (XVI) et la figure (34) montrent une augmentation significative ($P < 0.001$) du taux moyen de la transferrine chez les femmes enceintes par rapport aux femmes témoins.

Tableau XVI : Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de transferrine.

transferrine (g/l)	gestante	Témoin	P-value
moyenne	3,34	2,85	0,0002
Ecart type	0,84	0,46	

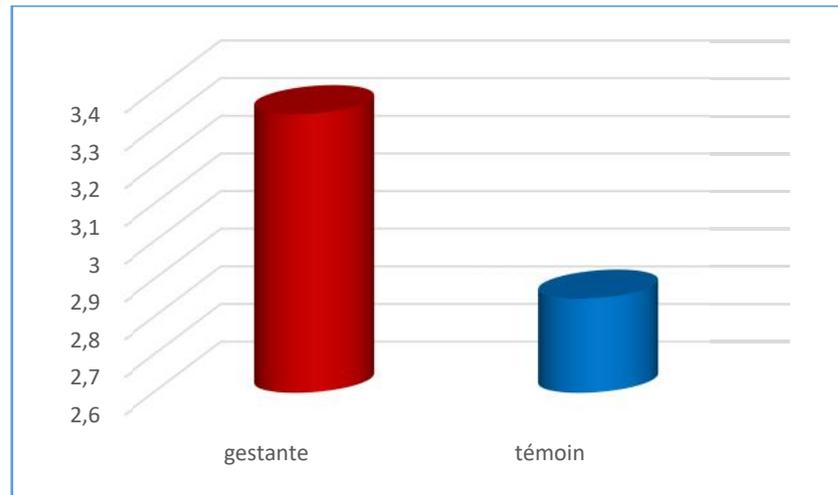


Figure 34 : Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de transferrine.

II.10. Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de la ferritine

La répartition de notre population d'étude selon le taux moyen de la ferritine ne montre aucune variation significative chez les femmes enceintes par rapport aux femmes témoins.

Tableau XVII : Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de la ferritine.

ferritine ng/ml	gestante	Témoin	P-value
moyenne	22,56	19.66	0,43
Ecart type	17,86	17,63	

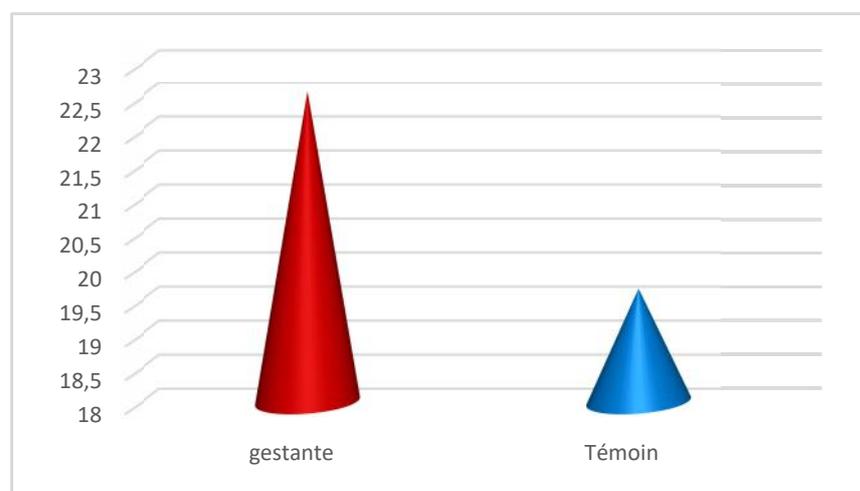


Figure 35 : Répartition de la population d'étude selon le taux moyen de la ferritine.

II.11. Répartition de la population d'étude selon la supplémentation en fer

La fréquence des gestantes sous supplémentation en fer est de 57.75% et représente plus du double de la fréquence des témoins supplémentées (tableau XVIII).

Tableau XVIII : Répartition de la population d'étude selon la supplémentation en fer.

Supplémentation en fer	Gestantes		Témoins	
	N	%	N	%
Supplémentées	41	57.75	12	22.64
Non Supplémentées	30	42.25	41	77.36
Total	71	100	53	100

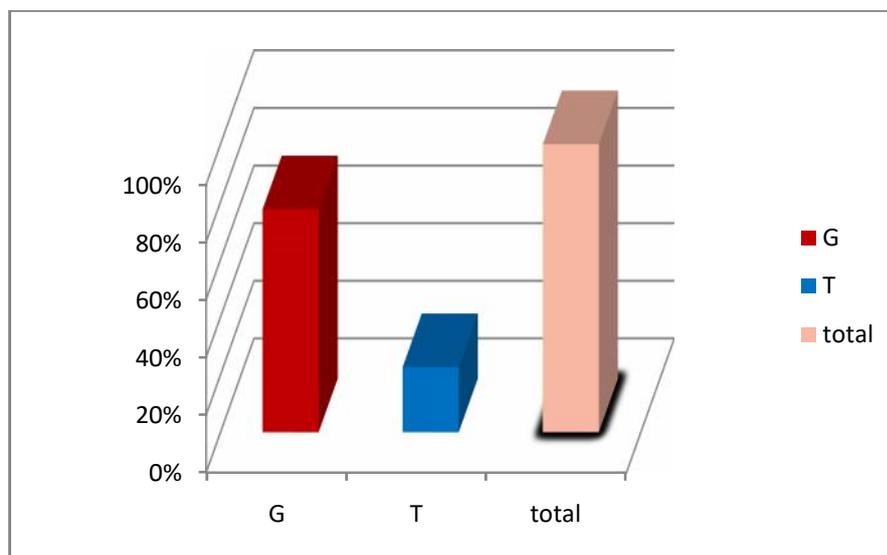


Figure 36 : Répartition de la population d'étude selon la supplémentation en fer.

II.12. Répartition de la population d'étude selon la gestité

Le tableau (XIX) montre que parmi les nos gestantes 51 soit 71.83 % sont multigestes, alors que 20 femmes soit 28.17% sont primigestes. Chez les témoins, la fréquence des multigestes et des primigestes est inférieur a celles des gestantes soit 60.38% et 3.77% respectivement.

Tableau XIX: Répartition de la population d'étude selon la gestité.

Gestité	Gestantes		Témoins	
	N	%	N	%
Multigeste	51	71.83	32	60.38
Primigeste	20	28.17	2	3.77
Nulligeste	0	0	19	35.85
Total	71	100	53	100

II.13. Répartition de la population d'étude selon la moyenne du coefficient de saturation

Le coefficient de saturation est élevé chez les femmes enceintes comparées aux témoins. Mais cette élévation n'est pas significative.

Tableau XX : Répartition de la population d'étude selon la moyenne du coefficient de saturation.

CS (%)	Gestantes	témoins	P value
moyenne	21.82	18.95	0.34
Ecart type	±17.22	±15.64	

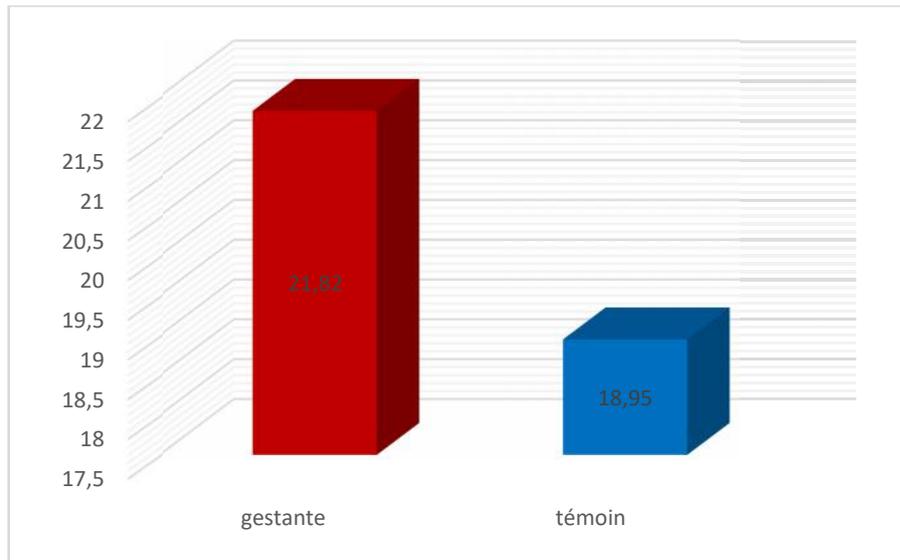


Figure 37 : Répartition de la population d'étude selon la moyenne du coefficient de saturation.

II.14. Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TIBC

Le calcul de la TIBC montre une augmentation d'une manière significative de son taux chez les femmes enceintes comparées aux témoins.

Tableau XXI : Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TIBC.

TIBC ($\mu\text{g}/\text{dl}$)	Gestantes	témoins	P value
moyenne	382.47	341.99	0.012
Ecart type	± 103.92	± 58.30	

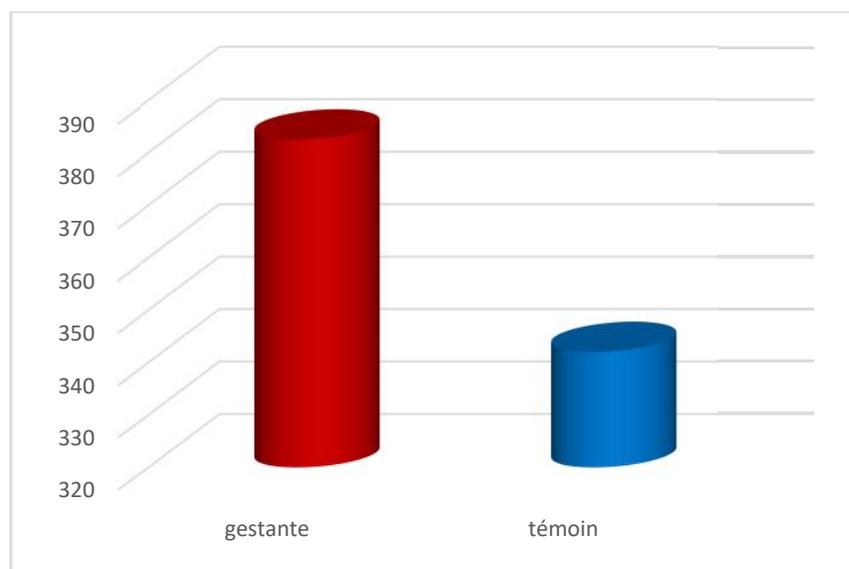


Figure 38 : Répartition de la population d'étude selon la moyenne de la TIBC.

II.15. Taux du fer sérique, de la ferritine et de la transferrine chez les gestantes et les témoins anémiques

Nos résultats montrent des taux d'hyposidérémie et hypoferritinémie plus élevés chez les témoins par rapport aux femmes enceintes. Par contre, aucune différence n'est remarquée concernant le taux de transferrine qui reste dans les normes aussi bien chez les gestantes que chez les témoins.

a. Témoins : Toutes nos femmes témoins anémiques sont des multipares.

Tableau XXII : Taux de fer sérique, de la ferritine et de la transferrine chez les témoins anémiques.

Paramètres	HB		Fer sérique		ferritine		Transferrine	
Normes	11		65- 175 µg		6.9-293.9ng/ml		1.80-3.82g/l	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Dans les normes	0	0%	1	10	4	50	10	100
Inferieurs aux normes	10	100	9	90	4	50	0	0

b. Gestantes

Tableau XXIII : Taux de fer sérique, de la ferritine et de la transferrine chez les gestantes anémiques.

Paramètres	HB		Fer sérique		ferritine		transferrine	
Normes	11		65- 175 µg		6.9-293g/l		1.80- 3.82 g/l	
	N	%	N	%	N	%	N	N
Dans les normes	0	0	3	27.27	8	88.88	11	100
Inférieur aux normes	11	100	8	72.72	1	11.11	0	0

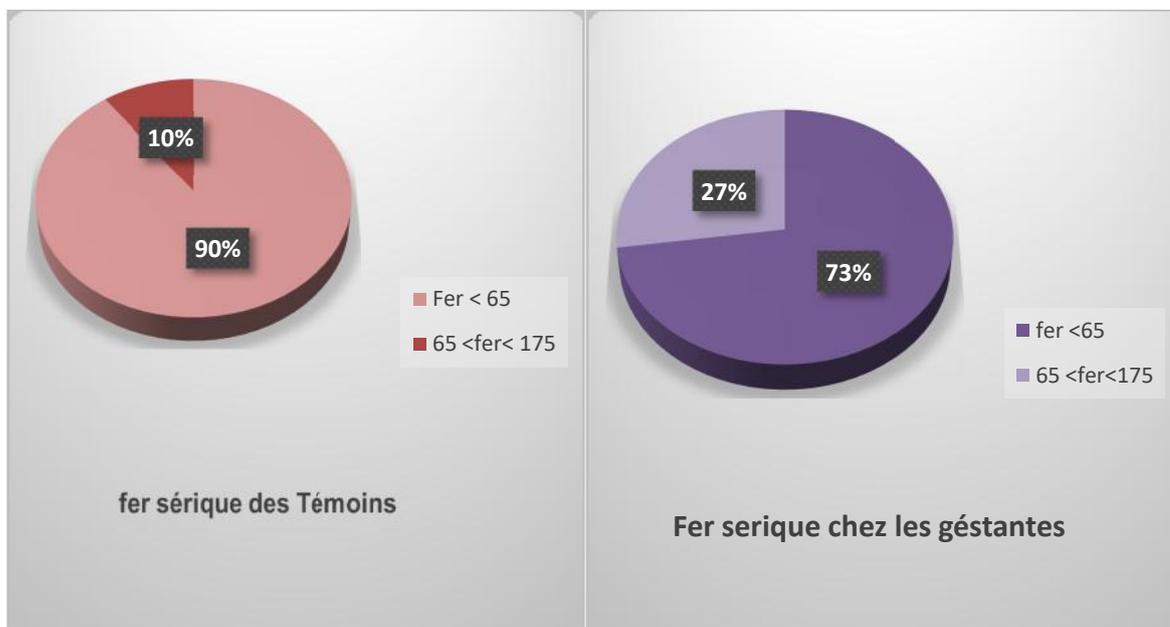


Figure 39 : répartition des gestantes et des témoins en fonction du taux de fer sérique.

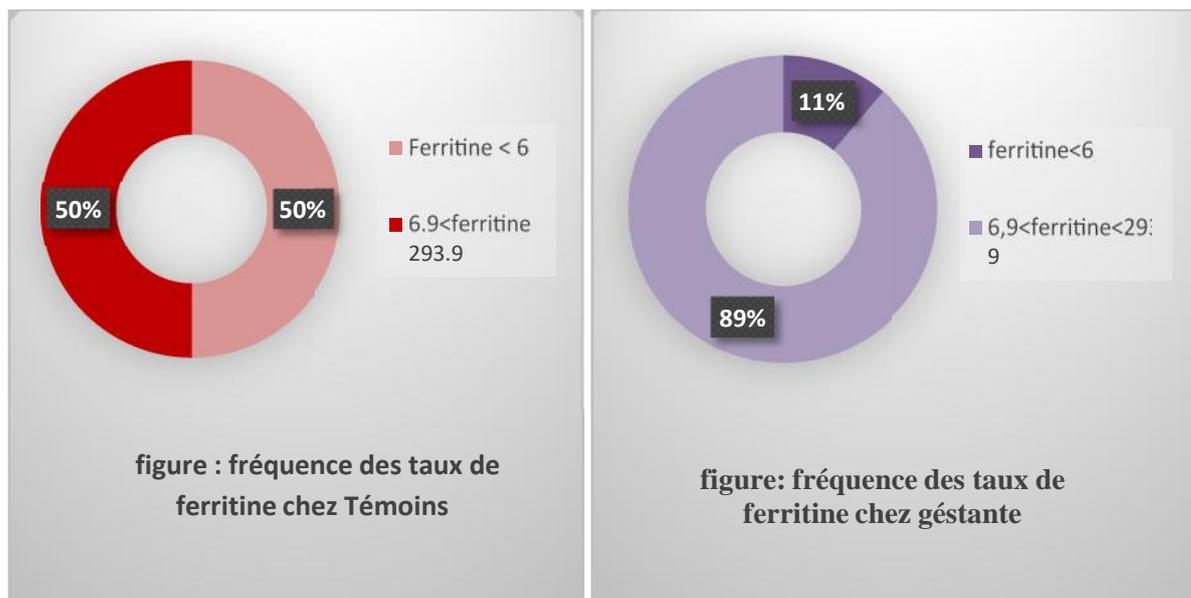


Figure 40 : la répartition des gestantes et des témoins en fonction du taux de la ferritine.

II.16. Prévalence de l’anémié en fonction de la gésité

a. Chez les témoins :

Au total nous avons 10 femmes anémiques sur 53.

Tableau XXIV : Répartition des taux d’hémoglobine chez les témoins en fonction de la gésité.

HB	Multigestes		Primigestes		Nulligestes		total
	N	%	N	%	N	%	
HB<11	5	15.62%	0	0%	5	26.32	18.86%
HB 11	27	84.37%	2	100%	14	73.68%	81.13%

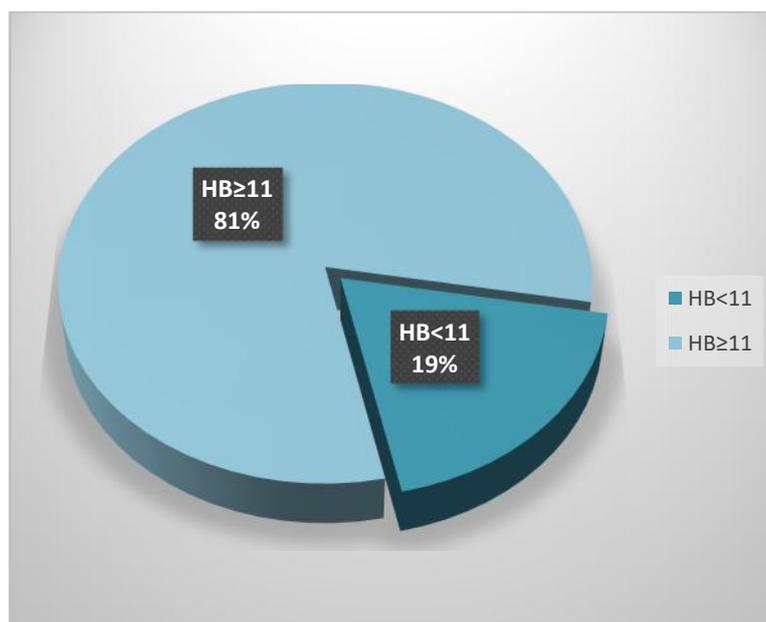


Figure 41 : Répartition des taux d'hémoglobine chez les témoins en fonction de la gestité.

b. Chez les femmes enceintes

Tableau XXV : Répartition des taux d'hémoglobine pendant la grossesse des femmes en fonction de la gestité.

HB	Multigestes		Primigestes		Nulligestes		total
	N	%	N	%	N	%	
HB < 11	9	18%	2	10%	0	0%	15.71%
HB ≥ 11	41	82%	18	90%	0	0%	84.28%

Si l'on se réfère à la définition de l'OMS en ce qui concerne les normes, le taux d'hémoglobine doit être inférieur à 11g/dl, en effet dans notre échantillon 15.71 % femmes enceintes sont anémiques contre 84.29 % qui sont non anémiques (Tableau XXV). Parmi les femmes anémiques 9 sont des multigestes soit 81.82% et 2 sont des primigestes soit 18.18% (au total nous avons 11 femmes enceintes anémiques sur 70 ce qui correspond à 15.71%).



Figure 42 : Répartition des taux d'hémoglobine pendant la grossesse des femmes en fonction de la gestité.

II.17. Répartition de la population d'étude en fonction de degré de sévérité de l'anémie

La gravité de l'anémie a été classée en trois stades :

- L'anémie sévère définit par un taux de Hb < 7 g/dl.
- L'anémie modérée définit par un taux de 7 < Hb < 10 g/dl.
- L'anémie légère correspond à un taux de 10 < Hb < 11 g/dl.

Tableau XXVI : Répartition des femmes enceintes et des témoins en fonction du degré de sévérité de l'anémie.

Anémie	Témoins		Gestante	
	N	%	N	%
Sévère HB <7	0	0%	0	0%
Modérée 7 < HB < 10	4	40%	3	27.27%
Légère 10 < HB < 11	6	60%	8	72.72%

En ce qui concerne notre échantillon, on remarque que 72.72 % des gestantes souffrent d'anémie légère contre 60% chez les témoins, 27.27 % des femmes ont une anémie modérée contre 40% chez les témoins. L'anémie sévère n'a pas été retrouvée dans notre population d'étude.

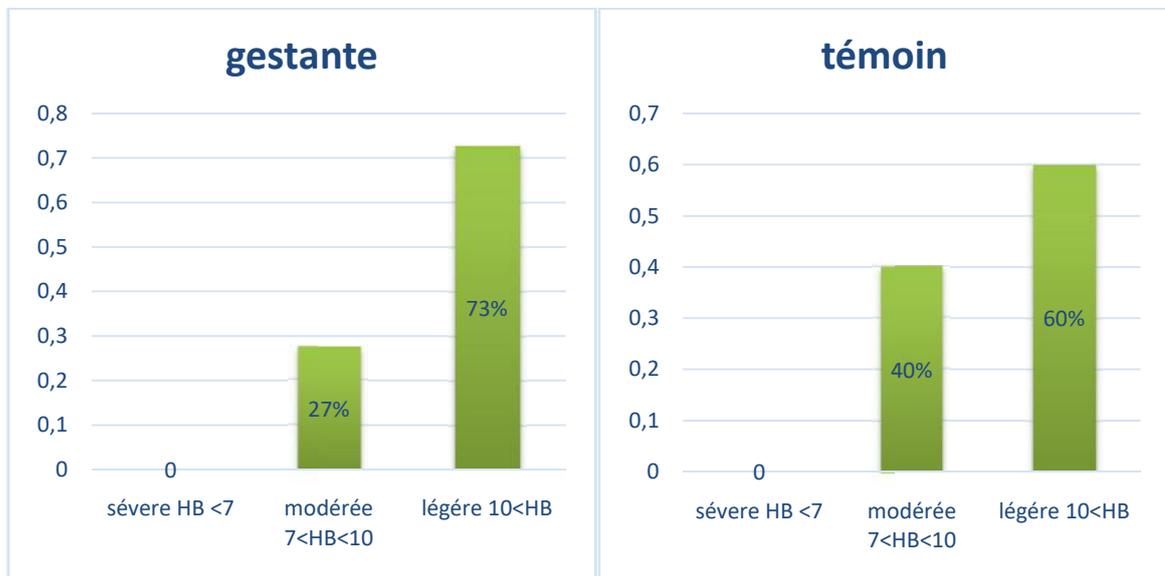


Figure 43 : Répartition des femmes enceintes et des témoins en fonction du degré de sévérité de l'anémie.

II.18. Répartition des sujets anémiques selon le VGM

Nos résultats montrent que 80% des femmes anémiques témoins présentent une microcytaire contre 54.54% chez les gestantes.

Tableau XXVII : Répartition des sujets anémiques selon le VGM.

VGM	Témoins		Gestantes	
	N	%	N	%
VGM < 80	8	80%	6	54.54%
80 < VGM < 100	2	20%	5	45.45%

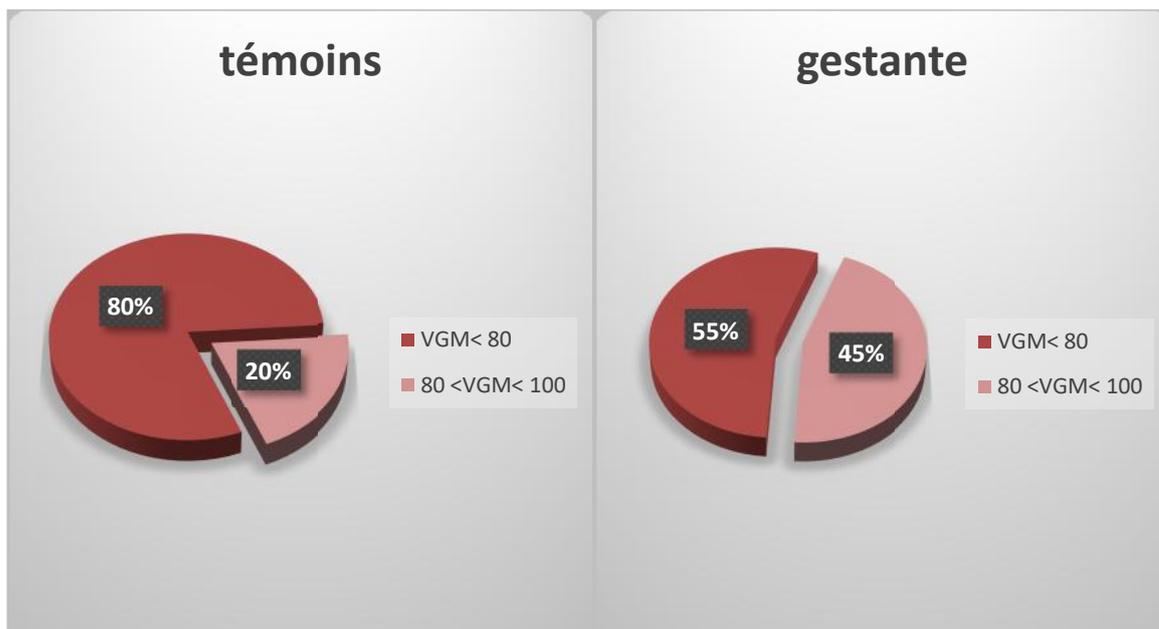


Figure 44: Répartition des sujets anémiques chez les gestante et les témoins selon le VGM.

II.19. Prévalence de la carence martiale en fonction du stade de grossesse

La prévalence de la carence martiale évolue proportionnellement avec l'âge gestationnel, en effet, elle relativement basse au premier trimestre soit 14.39%, intermédiaire au second trimestre soit 34.14% et élevée au troisième et dernier trimestre soit 41.46%.

Tableau XXVIII : Répartition de la carence martiale en fonction du stade de grossesse.

	1ère trimestre	2ème trimestre	3ème trimestre	total
N	10	14	17	41
fréquence	14.39%	34.14%	41.46%	100%

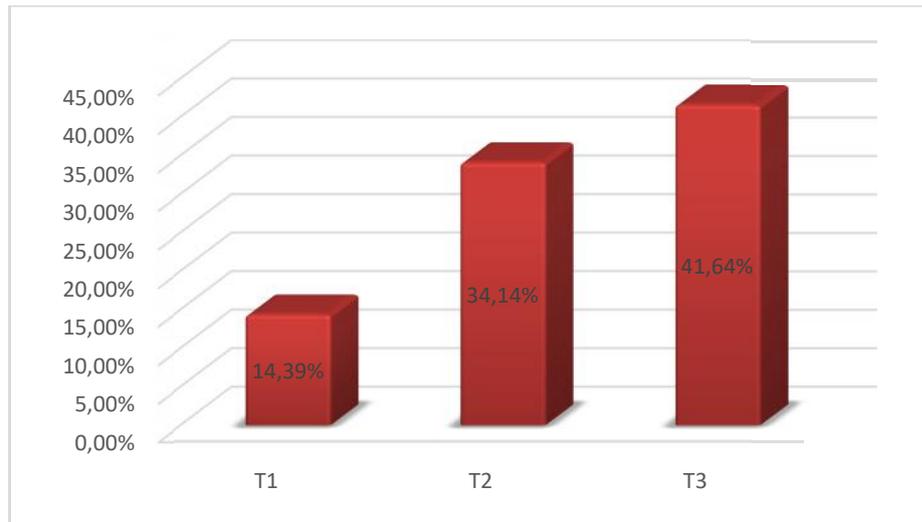


Figure 45: Répartition de la carence martiale en fonction du stade de grossesse.

II.20. Prévalence de la carence martiale en fonction de la parité :

La carence martiale est plus prévalence chez les multipares (46.34%) suivi des primipares (29.26%).

Tableau XXIX : Répartition de la carence martiale en fonction de la parité.

	nullipare	primipare	multipare	total
N	10	12	19	41
fréquence	24.39%	29.26%	46.34%	100%

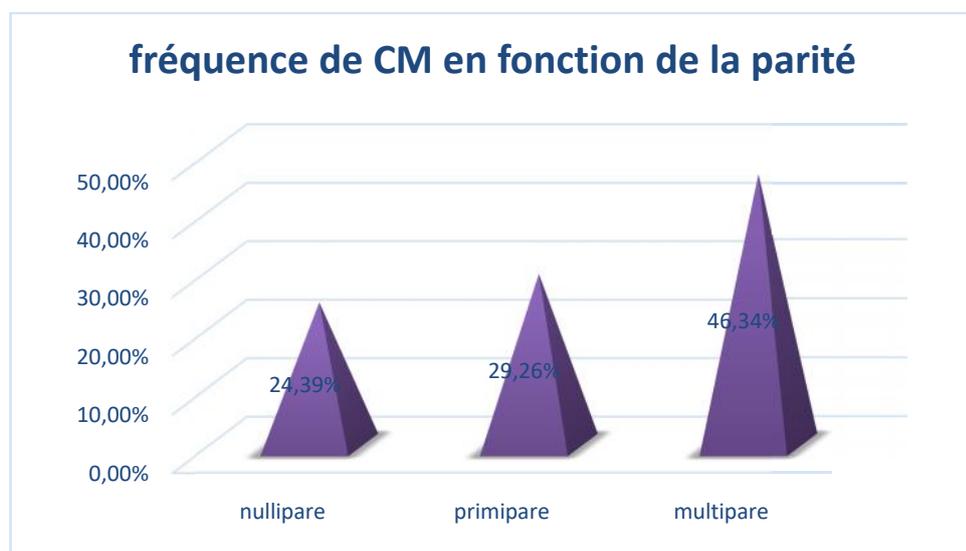


Figure 46 : Répartition de la carence martiale en fonction de la parité.

II.16. Prévalence de la carence martiale chez les femmes enceintes

Tableau XXX : prévalence de carence martial chez les femmes enceintes.

Paramètres		hypo	Dans les normes	total
Fer sérique	N	34	37	71
	%	47.88%	52.11%	100%
Ferritine	N	4	59	63
	%	6.34%	93.65%	100%
transferrine	N	1	70	71
	%	1.40%	98.59%	100%
TIBC	N	6	65	71
	%	8.45%	91.54%	100%
CS	N	32	39	71
	%	45.07%	54.92%	100%

Discussion

IV. DISCUSSION

Notre étude a porté sur un échantillon de 71 femmes enceintes et a montré que 57% (N=41) des femmes présentent une carence martiale et 16% sont anémiques.

Prévalence de la carence martiale

Nous avons relevé que les femmes enceintes avaient une baisse du taux de fer sérique (46%) de la ferritine (6%) et du coefficient de saturation 55%, suivis d'un taux normal de la transferrine et de TIBC (100%). Cette observation concorde avec les travaux de Nahounou Bléyé et al (2007) et Demouche (2010).

Dans ce travail, la fréquence des gestantes présentant une carence martiale a évolué de 14%, 34% à 42% respectivement au premier, deuxième et troisième trimestre. Ce résultat concorde avec les travaux de Mpawenimana (2010), Demmouche (2010) et l'étude de Malek et al (2013) qui ont montré une diminution significative du fer sérique du 1er au 3ème trimestre de la grossesse, grâce à une étude réalisée sur 86 femmes regroupée en ; 56 femmes enceintes et 30 femmes non enceintes. Cette évolution progressive est corrélée au développement foetal et à l'épuisement des réserves en fer.

État des paramètres hématologiques au cours de la grossesse

Notre étude révèle qu'il existe une différence significative ($p < 0.046$) entre le taux moyen de l'hémoglobine chez les gestantes et chez les témoins qui pourrait être interprétée par le phénomène d'hémodilution qui est généralement accentué à partir de la 35ème semaine d'aménorrhée de gestation.

Prévalence de l'anémie au cours de la grossesse

Dans notre étude, la prévalence de l'anémie est 16% et 19% respectivement chez les femmes enceintes et les témoins. Il apparait que l'anémie n'est pas fréquente chez nos femmes durant la gestation. Ces résultats se rapprochent de ceux de l'Iran (16,8%), de l'Ouganda (22,1%) et de la Grande Bretagne (24, 4%). Nos résultats ne concordent pas avec les travaux de Mezdoude (2018), Kalenga et al et Demmouche (2010) qui au niveau du centre de santé de Sidi Bel Abbés ont indiqué une prévalence de 43,4 % et l'étude effectuée par SITI (2010), en Malaisie dans le district de Johor Bahru qui avait montré une prévalence de 36,6 %.

L'OMS rapporte un taux d'anémie pendant la grossesse plus élevée dans les pays en voie de développement (52,8 à 61,3%) par rapport aux pays développés (17 à 31%).

Les facteurs de risque de l'anémie pendant la grossesse varient considérablement d'un milieu à l'autre. Dans l'étude de Taner et al, Les facteurs retrouvés étaient la multiparité, le bas niveau d'éducation, un faible revenu mensuel, la consultation prénatale tardive et une courte durée de supplémentation en fer pendant la grossesse.

Prévalence de la supplémentation en fer

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. Si la carence en fer a peu d'incidence sur le nouveau-né (sinon des défauts de développement physiques et intellectuels), la mère pourra beaucoup en souffrir avec une grande fatigue, une certaine irritabilité, des problèmes de concentration et une chute des défenses immunitaires. Cette carence est souvent accompagnée d'autres déficits comme en vitamines D, B9, B12 ou encore en iode ou en calcium (Baudin, 2012). Nos résultats révèlent que 57.75 % des femmes enceintes et 22.64% des femmes non enceintes sont supplémentées en fer. Ces résultats expliquent la diminution de la prévalence de l'anémie chez les femmes enceintes dans notre région. Selon ces résultats, on peut dire que la supplémentation en fer est une bonne stratégie pour traiter et prévenir l'anémie pendant la grossesse.

Prévalence de l'anémie en fonction de degré de sévérité

En ce qui concerne notre échantillon, on a remarqué que, 73% des femmes enceintes et 60% femmes non enceintes souffrent d'une anémie légère, 27% des femmes enceintes et 40% des témoins ont une anémie modérée avec une prévalence nulle de l'anémie sévère dans les deux groupes. L'anémie légère est la plus fréquent dans notre étude. Ces résultats concordent avec ceux d'une étude marocaine qui a retrouvé que les formes mineures prédominaient réparties en 66,8% d'anémies légères et 21,1% d'anémies modérées et l'étude de Tchente (2016), qui a montré une anémie légère chez 86,1% des cas et sévère dans 2.4%.

Par opposition, une étude de Rahmani et al (2018), retrouvait une prédominance des formes modérées avec 56.68%, les formes légères représentaient 40.76%, alors que les formes sévères ne représentaient que 2.54%. Une autre étude faite dans le sud-ouest du Bangladesh, trouve que 63% des femmes étaient anémiques parmi lesquelles 11% étaient sévères, 32% étaient modérées et 20% étaient d'intensité légères, ainsi que l'étude de Demmouche (2010) qui a montré une anémie modérés chez 79% des gestantes.

Prévalence de l'anémie en fonction de la VGM et de CCMH

Dans notre étude. Aucune différence de la moyenne du VGM n'a été retrouvée entre nos gestantes et nos témoins. Par contre Le taux moyen de la TCMH est élevé d'une manière significative chez les femmes enceintes comparées aux témoins.

80% de nos femmes anémiques témoins présentent une anémie microcytaire contre 54.54% chez les gestantes. Ces résultats concordent avec les travaux de Demouche (2010) et avec une étude faite au CHU Ibn Rochd au Maroc qui a montré que les anémies microcytaires étaient majoritaires avec 33,2% et 43,8% d'anémies respectivement hypochromes microcytaires et normochrome microcytaires.

Tandis que l'étude de Rahmani et al (2018) a noté que les anémies normocytaires étaient majoritaires avec 68.15%.

Prévalence de l'anémie en fonction de la parité

En ce qui concerne le nombre de grossesse, nous avons trouvé que 46% des femmes multipares sont anémiques, ce qui est en accord avec l'étude de Rotoba (2014) qui a porté sur 20 femme enceinte et l'étude de Dreyfus et al (1996) qui a démontré qu'une anémie ferriprive chez une femme primipare est rare en dehors d'une carence préexistante d'origine alimentaire ou en rapport avec des menstruations importantes.

Prévalence de l'anémie ferriprive

La prévalence de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse varie en fonction de la population étudiée, de l'âge gestationnel et de la réalisation ou non d'une supplémentation systématique.

Nos résultats montrent que les témoins anémiques ont des taux d'hyposidérémie et hypoferritinémie plus élevées que les femmes enceintes (72% vs 11%), l'abaissement précoce des réserves peut s'expliquer par les faibles réserves dès le départ de la grossesse et par leur mobilisation par l'augmentation de la masse érythrocytaire maternelle, tandis que l'amélioration en fin de grossesse, malgré les besoins considérables du fœtus à cette période, est probablement due à l'augmentation de l'absorption du fer qui s'installe à fur et à mesure que les réserves diminuent (Preziosi *et al.*, 1997) et la supplémentation martiale. Nos résultats s'accordent avec les travaux de Rotoba (2014).

Conclusion

V. 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 en âge de procréer. 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 (CS) 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.

Nos résultats 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.

Dans notre étude 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.

A partir de toutes ces données, 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.

Références

Références bibliographiques

- **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 long-term 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 carenciales 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-508S.
- **BEAUDEUX, J L., DURAND., G. (2011).** Biochimie médicale - Marqueurs actuels et perspectives (2e ed).

- **Beaumont, C. (2004).** Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *Medecine /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.
- **Beguin, 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 micro-algues. Diplôme de master. Université de Tlemcen.
- **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. 8^e édition Masson, Paris, 21-84.
- **Bernard, J., Lévy, J.P., Varet, B., Claudel, J.P., Rain, J.D., 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 Sage-femme*, 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.
- **Breymann, C., Honegger, C., Hösli, I., Surbek, D. (2009).** Diagnostic et traitement de l'anémie ferriprive durant la grossesse et le postpartum. Universitäts-Frauenklinik Effingerstrasse 102.

- **Briand, Olivier. (2015).** Métabolisme du fer : bases fondamentales de l'homéostasie martiale. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de LILLE.
- **Brissot, P., Bardou-Jacquet, E., Jouanolle, AM., Loreal, O. (2011).** Iron disorders of genetic origin: a changing world. Trends Mol Med, 17:707-13.
- **Brissot, P., Bardou-Jacquet, E., Latournerie, M., Ropert-Bouchet, M., Island, M.L., Loreal, O., (2011).** Hereditary iron overload. Pathol Biol. vol. 58 : 316-323.
- **Broglio, 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 : a transition state. La revue de médecine interne, 26 (4), 315–324.
- **Caroff-Pétilion, A. (2008).** État 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 heme and non heme iron to human nutrition. Crit Rev 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.
- **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.
- **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., Poudroux, 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 métaboliques, problèmes 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).** Anémies 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.
- **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^e 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. Besoin 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 ferroportine, 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 aiguë 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 GynecolObstet*;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. Consulté le 20 Juillet 2016
- **Jacques, E. (2016).** Structure, propriétés et fonctions du globule rouge. Faculté de Médecine, 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 genes.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 médecins généralistes.Thèse pour le doctorat en médecine. Université paris diderot - paris 7 faculté de médecine, paris.
- **Knutson, M., Wessling-Resnick, M. (2003).**Iron metabolism in the reticuloendothelialsystem.Crit Rev BiochemMol 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).**frequence des anemies au milieu hospitalier. Mémoire de fin d'étude. Faculté se 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).** Hepcidin 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 Périnat Guyane autour d'un chemin clinique (doctoral dissertation, universite 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 tunisieMedicale.* 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 Peyssonaux, C. (2009).** HIF-2 , but not HIF-1 , 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 sage-femme, 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 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, KE., 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 diagnostique de la carence martiale chez le patient insuffisant rénal chronique hémodialysé. 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
- **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
- **Papanikolaou, G., Tzilianos, M., Christakis, J.I., Bogdanos, D., Tsimirika, K., Macfarlane, J., (2005).**Hepcidin in iron overload disorders. Blood. vol. 105 : 4103-4105.
- **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. Traité d'obstétrique. 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. Semin Hematol, 35, 35-54.
- **Rahmani, A., Belkacem, I., Aouissa, S. (2018).** Annemie et grossesse. Mémoire. Université abou-bakr blekaïd 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 X journées de techniques avancées en gynécologie-obstétrique et périnatalogie.
- **Santini, V., Girelli, D., Sanna, A., Martinelli, N., Duca, L., Campostrini, N., (2011).** Hepcidin 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 probe-triggered 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).** Prévalence de l'anémie au cours de l'état grévise puerpéral (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 switching. In: Steinberg ML, Forget BG, Higgs DR, Nagel RL, editors. *Disorders of hemoglobins, genetics, pathophysiology, and clinical management*. New York: Cambridge 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).**Prévalence et facteurs associés à l'anémie en grossesse à 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 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.
- **Valdiguié, 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. *Cell metabolism*, 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 mostaganame, moustaganem.

Annexes

Annexe 1

Questionnaire destiné aux femmes enceintes

Le nom Prénom :

L'âge :

Le poids (kg) :

La taille (m) :

L'IMC (kg.m-2) :

Gestité :

- Primigeste :
- Multigeste :

Parité :

- Nullipare :
- Primipare :
- Multipare.....

nombre d'enfants :

Espace Inter génésique (Mois) :

Trimestre de grossesse :

- Cas d'anémie de la mère :

Oui :

Non :

- Si oui

Avant la grossesse :

Après la grossesse :

Traitement :

- Autre maladies :

Oui :

Non :

- Si oui

Lesquelles.....

Les enfants anémiques :

Oui :

Non :

Avez-vous constaté des différences d'une grossesse à l'autre ?

Oui :

Non :

Si oui lesquelles.....

.....
.....

Avez-vous d'autres remarques ou suggestions à nous faire part ?

.....
.....
.....

Bilan biologique :

FNS :

Fer sérique :

Ferritine :

Transferrine :

Coefficient de saturation de la transferrine (CST) :

Capacité totale de fixation(CTF) :

Critères d'exclusion :

- Femmes enceintes :

Les femmes qui présentent :

- Hypertension artérielle
- Diabète,
- Rhumatisme articulaire
- Récemment transfusées
- Pathologies : - gynécologiques
 - digestives
 - hémoglobine anormale
- la prise de suppléments en fer

- Les femmes en âge de procréer non enceintes
 - En période de menstruation
 - Allaitement

Femmes enceintes :

- Entre 2 et 15 semaines d'aménorrhée pour le premier trimestre,
- Entre 16 et 28 semaines d'aménorrhée pour le second trimestre,
- Entre 29 et 36 semaines d'aménorrhée pour le troisième trimestre

Esq. vous consommé dans votre régime alimentaire des aliments riches en fer :

Oui :

Non :

Si oui les quels :

.....

Annexe 2

Questionnaire destiné aux femmes non enceintes

Le nom Prénom :

L'âge :

Le poids (kg) :

La taille (m) :

L'IMC (kg.m⁻²) :

Gestité :

- Primigeste :
- Multigeste :

Parité :

- Nullipare :
- Primipare :
- Multipare.....

Nombre d'enfants :

- Cas d'anémie de la femme :

Oui :

Non :

Traitement :

- Autre maladies :

Oui :

Non :

- Si oui

Lesquelles.....

Les enfants anémiques :

Oui :

Non :

Avez-vous constaté des différences d'une grossesse à l'autre ?

Oui :

Non :

Si oui lesquelles.....
.....
.....

Avez-vous d'autres remarques ou suggestions à nous faire part ?

.....
.....
.....

Bilan biologique :

FNS :

Fer sérique :

Ferritine :

Transferrine :

Coefficient de saturation de la transferrine (CST) :

Capacité totale de fixation(CTF) :

❖ **Critères d'inclusion**

- Femmes témoins en bonne santé, ne présentant aucune pathologie.
- Mariées.
- En période d'activité génitale.

❖ **Critères d'exclusion** : Les femmes sous traitement vitaminique ou supplémentation martiale.

- la prise de suppléments en fer

- Les femmes en âge de procréer non enceintes
 - En période de menstruation
 - Allaitement

Esq. vous consommé dans votre régime alimentaire des aliments riches en fer :

Oui :

Non :

Si oui les quels :

.....

Résumé

Introduction : 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. Nos objectifs consistent à mesurer et à décrire la prévalence des carences martiales et des anémies au sein de 2 populations de femmes enceintes et non enceintes mais en âge de procréer.

Population d'étude et Méthodes : c'est une étude cas-témoin réalisée sur 124 femmes habitant à Constantine réparties en deux groupes, un groupe de femmes enceintes (gestantes) (n=71) et un groupe de femme non enceintes (Témoins) (n= 53). Les dosages hématologique ont été effectués au laboratoire de la polyclinique Hamma Bouziane de Constantine. Les analyses biochimiques notamment la ferritine, le fer sérique la transferrine, la CTF(TIBS) et CS ont été réalisées au laboratoire de Biochimie de CHU Constantine, L'analyse statistique a été faite par logiciel Epi Info version 7.0.

Résultats et discussion : la prévalence de la carence martiale chez les gestantes a été 57% avec une baisse du taux de fer sérique (46%) de ferritine (6%) et du coefficient de saturation 55%, suivis d'un taux normal de la transferrine et de TIBC (100%). La fréquence des gestantes présentant une CM a évolué de 14%, 34% à 42% respectivement au premier, deuxième et troisième trimestre. La prévalence de l'anémie a été 16% et 19% respectivement chez les femmes enceintes et les témoins, aussi une différence significative ($p < 0.046$) a été retrouvée entre le taux moyen de l'HB, du VGM chez les gestantes et chez les témoins. La parité, la gestité et la supplémentation en fer représentent les facteurs de risque majeurs de la carence martiale chez les femmes étudiées. Néanmoins, l'anémie gravidique observée dans ce travail reste légère par rapport aux autres études qui rapportent des cas d'anémie modérée.

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

Abstract

Introduction: Iron requirements increase gradually and significantly during pregnancy, leading to physiological coping mechanisms. Martial deficiency anemia is the potential risk to which many pregnant women are exposed as a result of the progressive depletion of the body's iron for the benefit of fetal growth. Our objectives are to measure and describe the prevalence of martial deficiencies and anaemia in 2 populations of pregnant and non-pregnant women of childbearing age.

Study population and methods: this is a case-control study of 124 women living in Constantine divided into two groups, a group of pregnant women (pregnant) (n=71) and a group of non-pregnant women (controls) (n=53). A blood sample for each woman and hematological assays were performed at the HammaBouziane Constantine polyclinic laboratory. Biochemical analyses including ferritin, serum iron, transferrin, CTF (TIBS) and CS were performed at the Biochemistry Laboratory of CHU Constantine. The statistical analysis was performed by Epi Info software version 7.0.

Results and discussion: The prevalence of martial deficiency in pregnant women was 57% with a decrease in serum iron levels (46%), ferritin (6%) and saturation coefficient (55%), followed by a normal transferrin and TIBC level (100%). Frequency of pregnant women with CM increased from 14%, 34% to 42% respectively in the first, second and third trimesters. The prevalence of anemia was 16% and 19% respectively in pregnant women and controls, also a significant difference ($p < 0.046$) between the mean HB rate of GMVs in pregnant women and controls. Factors such as parity, gestation and iron supplementation influence the marital status of the women studied. Nevertheless, the pregnancy anaemia observed in this work is mild compared to other studies reporting moderate anemia

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

Key words: Supplementation, martial status, iron deficiency anaemia, pregnant

ملخص

مقدمة: تزداد متطلبات الحديد تدريجياً وبشكل كبير أثناء الحمل، مما تسبب في آليات التكيف الفسيولوجي. فقر الدم الناجم عن نقص الحديد هو الخطر المحتمل الذي يتعرض له العديد من النساء الحوامل نتيجة لاستنزاف الحديد التدريجي في الجسم لصالح نمو الجنين. أهدافنا هي قياس ووصف انتشار نقص الحديد وفقر الدم فينوعين من النساء. الحوامل وغير الحوامل ولكن في سن الإنجاب.

مجتمع الدراسة وطرقها: هي دراسة لمراقبة الحالات أجريت على 123 امرأة تعيش في قسنطينة مقسمة إلى مجموعتين، مجموعة من النساء الحوامل (ن = 71) ومجموعة من النساء غير الحوامل (شهود) (ن = 53). تم إجراء عينة دم لكل امرأة واختبارات دموية في مختبر المستوصف الطبي حامة بوزيان قسنطينة. أجريت تحاليل كيميائية حيوية بما في ذلك الفيريتين والحديد في المصل والترانسفيرين و (TIBS) CTF و CS في مختبر الكيمياء الحيوية في CHU Constantine، وقد تم إجراء التحليل الإحصائي بواسطة برنامج Epi Info الإصدار 7.0.

النتائج والمناقشة: كان معدل انتشار نقص الحديد في النساء الحوامل 57٪ مع انخفاض في الحديد في المصل (46٪) فيريتين (6٪) وعامل التشبع بنسبة 55٪، تليها طبيعية ترانسفيرين و TIBC (100٪). زاد تواتر النساء الحوامل المصابات بنقص الحديد بنسبة 14٪، 34٪ إلى 42٪ على التوالي في الأشهر الثلاثة الأولى والثانية والثالثة. كان معدل انتشار فقر الدم 16٪ و 19٪ على التوالي في النساء الحوامل والضوابط، وأيضاً فرق كبير ($P > 0.046$) بين متوسط مستوى VGM HB في الحوامل وفي الضوابط. تؤثر عوامل مثل التكافؤ والحمل ومكملات الحديد على الحالة العسكرية للنساء اللائي تمت دراستهن. ومع ذلك فقر الدم الموجود في هذا العمل خفيف بالمقارنة مع الدراسات الأخرى التي تشير إلى فقر الدم المعتدل

خاتمة: انتشار فقر الدم الناجم عن نقص الحديد مرتفع في الجزائر، مكملات الحديد في الحمل المبكر هي إستراتيجية مناسبة على المدى القصير

الكلمات المفتاحية : مكملات , الحديد, نقص, الحمل, فقر الدم

Le bilan martial chez la femme enceinte**Mémoire de fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master****Résumé**

Introduction : 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. Nos objectifs consistent à mesurer et à décrire la prévalence des carences martiales et des anémies au sein de 2 populations de femmes enceintes et non enceintes mais en âge de procréer.

Population d'étude et Méthodes : c'est une étude cas-témoin réalisée sur 124 femmes habitant à Constantine réparties en deux groupes, un groupe de femmes enceintes (gestantes) (n=71) et un groupe de femme non enceintes (Témoins) (n= 53). Un prélèvement sanguin pour chaque femme et les dosages hématologique ont été effectués au laboratoire de polyclinique Hamma Bouziane Constantine. Les analyses biochimiques notamment la ferritine, le fer sérique la transferrine, la CTF(TIBS) et CS ont été réalisées au laboratoire de Biochimie de CHU Constantine, L'analyse statistique a été faite par logiciel Epi Info version 7.0.

Résultats et discussion : la prévalence de la carence martiale chez les gestantes a été 57% avec une baisse de taux de fer sérique (46%) de ferritine (6%) et de coefficient de saturation 55%, suivis d'un taux normal de la transferrine et de TIBC (100%). Fréquence des gestantes présentant une CM a évolué de 14%, 34% à 42% respectivement au premier, deuxième et troisième trimestre. La prévalence de l'anémie a été 16% et 19% respectivement chez les femmes enceintes et les témoins, aussi une différence significative ($p < 0.046$) entre le taux moyen de l'HB de VGM chez les gestantes et chez les témoins. La parité, la gésité et la supplémentation en fer représentent les facteurs de risque majeurs de la carence martiale chez les femmes étudiées. Néanmoins, l'anémie gravidique observée dans ce travail reste légère par rapport aux autres études qui rapportent des cas d'anémie modérée.

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

Mots-clés : bilan martial, fer, grossesse, carence, supplémentation, anémie ferriprive

Laboratoire d'analyse polyclinique Hamma Bouziane Constantine

Laboratoire de biochimie CHU Constantine

Laboratoire de recherche : laboratoire de biologie et génétique moléculaire (FMUC 3)

Date de soutenance 29/07/2019