



HAL
open science

Fer et grossesse : faut-il supplémenter systématiquement la femme enceinte ?

Anne Grandmontagne

► To cite this version:

Anne Grandmontagne. Fer et grossesse : faut-il supplémenter systématiquement la femme enceinte ?
. Sciences pharmaceutiques. 1997. dumas-01332267

HAL Id: dumas-01332267

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01332267>

Submitted on 16 Jun 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

1^{er} exemplaire



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 1997

n° Ordre : *7047*

**Fer et grossesse :
Faut-il supplémenter
systématiquement
la femme enceinte ?**

THESE

**Présentée pour obtention du DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

Par

M^{lle} Anne GRANDMONTAGNE
[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 26 novembre 1997, à 18 heures

Devant le jury composé de

Madame le Professeur A.M. ROUSSEL
Madame I. HININGER-FAVIER
Monsieur le Docteur R. SANSON
Monsieur D. BROQUET
Mademoiselle M. LAMBERT

Président du Jury
Docteur es Sciences
Docteur en Médecine
Docteur en Pharmacie
Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE**

Année : 1997

n° Ordre :

**Fer et grossesse :
Faut-il supplémenter
systématiquement
la femme enceinte ?**

THESE

**Présentée pour obtention du DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT**

Par

M^{lle} Anne GRANDMONTAGNE

[Données à caractère personnel]

Thèse soutenue publiquement le 26 novembre 1997, à 18 heures

Devant le jury composé de

Madame le Professeur A.M. ROUSSEL

Madame I. HININGER-FAVIER

Monsieur le Docteur R. SANSON

Monsieur D. BROQUET

Mademoiselle M. LAMBERT

Président du Jury

Docteur es Sciences

Docteur en Médecine

Docteur en Pharmacie

Docteur en Pharmacie

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
 Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

-:-:-:-:-

Doyen de la Faculté : Mr. le Professeur **A. FAVIER**
 Vice Doyen : M. le Professeur **J. CALOP**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

NOMS	PRENOMS	DISCIPLINES
Melle AGNIUS-DELORD	Claudine	PHYSIQUE PHARMACIE
Melle ALARY	Josette	CHIMIE ANALYTIQUE
M. BAKRI	Abdelaziz	PHARMACIE GALENIQUE
M. BENOIT-GUYOD	Jean-Louis	CHIMIE TOXICOLOGIE et ECO-TOXICOLOGIE
M. CALOP	Jean	PHARMACIE CLINIQUE et BIO-TECHNIQUE
M. CUSSAC	Max	CHIMIE THERAPEUTIQUE
M. DEMENGE	Pierre	PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE
M. DROUET	Emmanuel	BACTERIOLOGIE
M. FAVIER	Alain	BIOCHIMIE
Mme GOULON	Chantal	PHYSIQUE PHARMACIE
Mme GRILLOT	Renée	PARASITOLOGIE
M. LECLERC	Gérard	CHIMIE ORGANIQUE
Mme MARIOTTE	Anne-Marie	PHARMACOGNOSIE
M. ROCHAT	Jacques	HYGIENE ENVIRONNEMENT DROIT et ECONOMIE
Mme ROUSSEL	Anne-Marie	BIOCHIMIE
Melle STEIMAN	Régine	BIOLOGIE CELLULAIRE
M. WOUESSIDJEW	Denis	PHARMACIE GALENIQUE



Serment des Apothicaire

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



A Madame A.M. ROUSSEL,

Qui nous fait l'honneur de présider cette thèse.

Nous la remercions pour nous avoir dirigé dans la réalisation de ce travail.

Nous la remercions également pour sa gentillesse ainsi que pour tous ses conseils et ses encouragements.

Qu'elle trouve ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A Madame I. HININGER-FAVIER,

Qui a également participé à l'élaboration de cette thèse, avec une grande attention.

En témoignage de ma reconnaissance.

A Monsieur R. SANSON,

Qui nous fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

Qu'il trouve ici l'expression de nos plus chaleureux remerciements.

A Monsieur D. BROQUET,

Pour son aimable participation au jury de cette thèse.

A la chance que j'ai eue d'effectuer mon stage de fin d'étude au sein de son officine et au plaisir que j'ai à travailler avec lui et son équipe.

En témoignage de ma considération.

A Mademoiselle M. LAMBERT,

Qu'elle soit un membre du jury impartial, même si nous sommes très amies.

A l'intérêt qu'elle a souhaité porter sur ce travail.

Que la vie active ne nous empêche pas de partager encore de bons moments.

A MES PARENTS,

Vous qui m'avez permis de faire les études que je souhaitais et qui m'avez encouragée pendant toutes ces années passées à Grenoble.

Je sais que je pourrais toujours compter sur vous et je vous remercie pour votre gentillesse et votre générosité.

A MON FRÈRE PHILIPPE ,

Si l'éloignement fait qu'on se voit peu, tu restes "mon grand frère à moi" que j'admire petite.

A MES GRAND-PARENTS,

Vous êtes toujours si gentils et si attentionnés : je vous en suis très reconnaissante.

Mamie, je te remercie particulièrement car c'est toi qui, un jour, a imaginé que je pourrais devenir pharmacien.

A MA BELLE-SŒUR GWENAËLLE,

A MES NEVEUX JÉRÉMY ET le petit JULIEN,

A PHILIPPE,

Toi qui partages mes joies et mes soucis, tu sais toujours rester de bonne humeur.

Merci de m'avoir soutenue et encouragée à réaliser ce travail.

Que notre vie commune embellisse chaque jour.

A LAURENCE ET CYRIL,

Merci pour votre précieuse aide technique à la réalisation de ce travail (votre dictionnaire anglo-français).

A CÉLINE, BLANDINE, SANDRINE,

A TOUTE MA FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

SOMMAIRE

INTRODUCTION	9
<u>PREMIÈRE PARTIE : GÉNÉRALITÉS</u>	11
CHAPITRE PREMIER : QU'EST-CE QUE LE FER ?	12
I - 1 - HISTORIQUE	13
I - 2 - RÉPARTITION ET RÔLE DU FER DANS L'ORGANISME	14
I - 2 - 1) Le fer fonctionnel	
I - 2 - 2) Le transport du fer	
I - 2 - 3) Les réserves en fer	
I - 2 - 3) - 1) Les réserves dans les tissus	
I - 2 - 3) - 2) Les réserves dans le plasma	
I - 3 - MÉTABOLISME DU FER	20
I - 4 - PERTES EN FER DE L'ORGANISME	22
I - 4 - 1) Pertes en fer chez l'homme adulte	
I - 4 - 2) Pertes en fer chez la femme adulte	
I - 4 - 3) La balance martiale	
I - 5 - ABSORPTION ET BIODISPONIBILITÉ DU FER DANS L'ORGANISME	
I - 5 - 1) Forme chimique et mécanismes d'absorption du fer	24
I - 5 - 1) - 1) Absorption du fer héminique	
I - 5 - 1) - 2) Absorption du fer non héminique	
I - 5 - 2) Interactions entre nutriments et fer	
I - 5 - 2) - 1) Activateurs de l'absorption du fer	
I - 5 - 2) - 2) Inhibiteurs de l'absorption du fer	
I - 5 - 3) Facteurs physiologiques	
I - 5 - 4) Devenir du fer absorbé par la muqueuse digestive et régulation de l'absorption du fer	

I - 6 - TOXICITÉ DU FER ET DE SES COMPOSÉS	32
I - 6 - 1) Sources et utilisations du fer	
I - 6 - 2) Toxicité aiguë du fer	
I - 6 - 3) Toxicité chronique du fer	
I - 6 - 3) - 1) Par ingestion	
I - 6 - 3) - 2) Par inhalation	
I - 6 - 3) - 3) Autres effets	
DEUXIÈME CHAPITRE : EVALUATION DU STATUT EN FER	36
II - 1 - LES INDICES BIOLOGIQUES DU FER	37
II - 1 - 1) Les indicateurs évaluant la taille des réserves en fer de l'organisme : la ferritine sérique	
II - 1 - 2) Les indicateurs traduisant l'apport en fer à la moelle osseuse	
II - 1 - 2) - 1) Les indicateurs du transport sanguin du fer	
II - 1 - 2) - 2) La protoporphyrine érythrocytaire	
II - 1 - 3) Les indicateurs de l'anémie	
II - 1 - 3) - 1) L'hémoglobine circulante	
II - 1 - 3) - 2) L'hématocrite	
II - 1 - 3) - 3) les indices globulaires	
II - 1 - 4) Les tests d'évaluation du statut en fer en pratique	
II - 2 - QUALITÉS DES INDICATEURS D'ÉVALUATION DU STATUT EN FER	42
II - 2 - 1) Sensibilité des indicateurs biologiques	
II - 2 - 2) Spécificité des indicateurs biologiques	
II - 2 - 3) Variabilité des indicateurs biologiques	
II - 2 - 3) - 1 - Variabilité analytique	
II - 2 - 3) - 2 - Variabilité biologique	
II - 3 - COMMENT DÉFINIR LA CARENCE EN FER ?	46
II - 4 - L'ANÉMIE ET L'ANÉMIE PAR CARENCE MARTIALE EN PARTICULIER	47
II - 4 - 1) Diagnostic de l'anémie	
II - 4 - 2) Signes cliniques de l'anémie	
II - 4 - 3) Classification des anémies	
II - 4 - 4) L'anémie ferriprive ou anémie par carence martiale	

- II - 4 - 4) - 1) Physiopathologie de l'anémie ferriprive
- II - 4 - 4) - 2) Signes biologiques de l'anémie ferriprive
- II - 4 - 4) - 3) Signes cliniques de l'anémie ferriprive
- II - 4 - 4) - 4) Étiologies de l'anémie ferriprive
- II - 4 - 5) Traitement de l'anémie ferriprive
- II - 4 - 6) L'anémie de la grossesse

TROISIÈME CHAPITRE : BESOINS ET APPORTS EN FER AU COURS DE LA GROSSESSE

57

III - 1 - MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DU VOLUME SANGUIN

58

- III - 1 - 1) Le volume plasmatique
- III - 1 - 2) Le volume globulaire
- III - 1 - 3) Le volume sanguin

III - 2 - DISTRIBUTION DU FER CHEZ LA FEMME ENCEINTE

60

III - 3 - APPORTS ET STATUT ALIMENTAIRES EN FER

62

- III - 3- 1) Teneur en fer des aliments
- III - 3- 2) Statut en fer de l'individu

III - 4 - APPORTS RECOMMANDÉS ET APPORTS RÉELS EN FER

64

- III - 4 - 1) Apports nutritionnels conseillés
- III - 4 - 2) Apports réels en fer
 - III - 4 - 2) 1) Chez la femme en âge de procréer
 - III - 4 - 2) 2) Chez la femme enceinte

DEUXIÈME PARTIE : LA SUPPLÉMENTATION EN FER

70

QUATRIÈME CHAPITRE : LES BÉNÉFICES D'UNE SUPPLÉMENTATION EN FER

71

IV - 1 - LE STATUT EN FER

72

- IV - 1 - 1) Chez la femme en âge de procréer
- IV - 1 - 2) Chez la femme enceinte

IV - 2 - EFFETS BÉNÉFIQUES POUR LA MERE	79
IV - 2 - 1) Mortalité périnatale	
IV - 2 - 2) Durée de la grossesse et accouchement	
IV - 2 - 3) Immunité	
IV - 2 - 4) Statut hématologique et hématopoïèse	
IV - 3 - EFFETS BÉNÉFIQUES POUR LE FŒTUS	89
IV - 3 - 1) Santé et développement	
IV - 3 - 2) Statut hématologique et martial du nouveau-né	
IV - 4 - UTILITÉ DE LA SUPPLÉMENTATION MARTIALE	93
CINQUIÈME CHAPITRE : EFFETS NÉFASTES DE LA SUPPLÉMENTATION EN FER	96
V - 1 - LE FER COMME PRO-OXYDANT	97
V - 1 - 1) Les radicaux libres	
V - 1 - 2) Rôle du fer dans les phénomènes oxydatifs	
V - 2 - LE STRESS OXYDANT AU COURS DE LA GROSSESSE	108
V - 2 - 1) Peroxydation lipidique et grossesse normale	
V - 2 - 2) Peroxydation lipidique et prééclampsie	
V - 2 - 3) Radicaux libres et grossesse diabétique	
V - 3 - GROSSESSE, PEROXYDATION LIPIDIQUE ET FER	119
V - 4 - AUTRES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA SUPPLÉMENTATION EN FER	122
V - 4 - 1) Fer et coagulation	
V - 4 - 2) Fer et hypertension pendant la grossesse	
V - 4 - 3) Fer et crises convulsives du nourrisson	
V - 4 - 4) Ferritine élevée, faible poids de naissance et accouchement prématuré	
V - 4 - 5) Fer et risque cardiovasculaire	
CONCLUSION	136

INTRODUCTION

La carence en fer est largement documentée et elle apparaît très fréquente dans les pays du monde entier. Elle a abouti à des programmes de supplémentation systématique chez les femmes enceintes, car elles font partie des populations à haut risque.

Le principal argument de cette attitude systématique est que l'anémie est présente chez la moitié des femmes enceintes : la supplémentation évite ainsi les conséquences materno-fœtales de cette anémie en améliorant les réserves martiales de la mère et du nouveau-né.

D'autres arguments en faveur de cette supplémentation sont un coût modéré et une innocuité apparente du fer.

Depuis une dizaine d'années, des voix se sont élevées contre cette supplémentation : un excès de fer pourrait avoir un danger potentiel.

Il est vrai que des études nombreuses ont mis en évidence les conséquences néfastes d'une carence en fer chez le fœtus et sa mère, et les bénéfices du supplément martial. Une carence en fer entraîne une anémie ferriprive chez la mère, mais favorise aussi la prématurité, un faible poids de naissance et un mauvais développement chez le fœtus.

Cependant, d'autres études ont elles montré le côté négatif d'un apport trop élevé en fer chez la femme enceinte. En effet, le stress oxydant est physiologiquement élevé au cours de la grossesse. Or, le fer serait un pro-oxydant, en facilitant la génération de radicaux libres ; il pourrait ainsi augmenter le stress oxydant et ses conséquences néfastes pour la mère et l'enfant.

L'objet de ce travail a été de faire un état de la question bibliographique pour répondre au problème suivant : faut-il supplémenter de manière systématique toutes les femmes enceintes ?

PREMIÈRE PARTIE

GÉNÉRALITÉS

CHAPITRE PREMIER

QU'EST CE QUE LE FER ?

I - 1 - HISTORIQUE

Depuis de nombreuses années, les éléments constitutifs des organismes vivants sont connus ; 11 éléments représentés à eux seuls plus de 99,9 % de l'organisme entier sont : carbone, hydrogène, oxygène, azote, soufre, phosphore, chlore, calcium, magnésium, potassium, sodium.

D'autres éléments, sont également présents en très petites quantités, ce qui explique qu'on s'y intéressa peu au début de leur découverte. Ce sont surtout les travaux de Gabriel Bertrand et de ses élèves, au début de ce siècle, qui ont montré l'importance biologique de ces éléments présents seulement en quantité infime chez les plantes ou les animaux, et pour lesquels il créa le terme d'**OLIGOÉLÉMENTS**. (BOULANGER et coll., 1989) (oligos = peu, en grec)

Actuellement, on emploie aussi le terme d'**ÉLÉMENTS TRACE**, pour désigner ces métaux ou métalloïdes.

Ils regroupent, en fait, tous les éléments trouvés dans les organismes en dehors des 11 éléments majeurs cités plus haut (ROUSSELET, 1991).

Toutefois, leur présence a des significations différentes et sur le *plan qualitatif*, on distinguera 2 groupes d'oligoéléments :

1. Les oligoéléments indispensables

Ils sont appelés éléments trace essentiels, selon la définition bien admise de Mertz (1981) " un élément est essentiel quand sa carence se traduit objectivement par un trouble fonctionnel et quand son apport à doses physiologiques... prévient ou guérit ce trouble."

Ce sont : Cuivre, Manganèse, Sélénium, Zinc, Iode, Cobalt, Fer, Chrome, Etain, Fluor, Nickel, Silicium, Vanadium.

2. Les éléments rencontrés très fréquemment sans qu'on ait pu identifier un rôle biologique certain du moins pour l'instant.

Sur le *plan quantitatif*, il existe entre les oligoéléments des disparités de teneur considérables. Le groupe Cuivre, Fer, Zinc et Silicium se détache nettement avec des concentrations plasmatiques de l'ordre du milligramme par litre chez l'Homme. A eux quatre, ces éléments représentent plus de 99 % du total des oligoéléments.

Le plus anciennement connu des oligoéléments est le FER. C'est aussi le plus abondant parmi les oligoéléments.

Depuis des milliers d'années, son rôle essentiel sur la santé est reconnu (FAVIER, 1991).

Il y a plus de 3000 ans, Mélampus guérissait le fils du roi d'Argos en lui administrant une potion à base de vin dans laquelle l'épée rituelle du sacrifice avait été plongée pour y déposer sa rouille. Hippocrate et Dioscurides prescrivaient également à leurs patients du vin dans lequel avaient été placées des pièces en fer.

Chez les Romains, les Légionnaires buvaient régulièrement l'eau servant à rafraichir les armures afin d'y puiser force et vigueur avant la bataille. Ce sont eux d'ailleurs qui donnèrent le nom de "martial" aux préparations à base de fer, par allusion au dieu Mars, dieu de la force et de la guerre.

Plus tard, au XVI^e et au XVII^e siècle, de nombreuses préparations à base de fer-métal, de limaille de fer et d'oxyde de fer furent utilisées empiriquement pour traiter la "chlorose", maladie très répandue, chez la jeune fille surtout.

Le XVIII^e siècle permit la reconnaissance scientifique de l'importance du fer sur la santé : on découvrit que le sang chez l'Homme était le tissu le plus abondant en fer et que la teneur en fer dans les globules rouges augmentait après un apport oral en fer.

Au début du XX^e siècle, on décrivit l'anémie ferriprive, mais le métabolisme du fer n'était encore pas bien connu. Les années qui suivirent ont vu un progrès dans le domaine de l'hématologie, la biochimie et la nutrition, aboutissant à un affinement dans les connaissances sur le métabolisme du fer, les causes et les conséquences des carences et des surcharges sur la santé.

I - 2 - RÉPARTITION ET RÔLE DU FER DANS L'ORGANISME

Le fer dans l'organisme n'est présent qu'en très petite quantité : 0,005 % du poids corporel. Cependant, sa présence est essentielle dans plusieurs fonctions biologiques : en effet, grâce à sa propriété de céder ou d'accepter un électron, le fer est impliqué dans les mécanismes d'oxydation cellulaire et de liaison de l'oxygène.

Selon sa localisation dans l'organisme, le fer peut être partagé en trois catégories (DORE, 1994) :

- la première catégorie comprend le fer métaboliquement actif ou fer fonctionnel,
- la deuxième catégorie comprend le fer mis en réserve,
- la troisième catégorie touche le fer en transit dans le plasma.

TABLEAU I selon DORE (1994)

Il faut aussi savoir que le fer existe dans l'organisme sous deux formes : le fer héminique à l'état ferreux (Fe^{2+}) et le fer non héminique à l'état ferrique (Fe^{3+}).

- Le *fer héminique* est incorporé dans la structure de l'hème ; on le trouve donc dans l'hémoglobine, la myoglobine et des enzymes protéiques.

- Le *fer non héminique* n'entre pas dans la structure de l'hème ; on le retrouve dans certaines enzymes et correspond aux formes de transport et de réserve du fer.

Quantitativement, chez un adulte en bonne santé, le fer est en majorité dans l'hémoglobine (65 % du fer total de l'organisme), et à un degré moindre en réserve (25 à 30 %). La myoglobine ne renferme que 3 à 5 % du fer, les enzymes héminiques et non héminiques 0,3 % et donc le fer transporté ne représente que 0,1 %.

TABLEAU II selon HERCBERG et coll. (1991)

I - 2 - 1) Le fer fonctionnel

Il entre donc dans la constitution de l'**hémoglobine**, de la **myoglobine**, et dans la constitution d'**enzymes** au rôle capital dans de nombreuses réactions métaboliques.

TABLEAU III selon HERCBERG et coll. (1991)

L' hème entre dans la constitution des hémoglobines. Celles-ci sont des pigments respiratoires capables de former avec l'oxygène des combinaisons labiles, afin d'assurer son transport dans les tissus de l'organisme et son stockage. Chez l'être humain, le transport est effectué par l'hémoglobine sanguine (hémoglobine proprement dite, contenue dans les hématies) et la mise en réserve par l'hémoglobine musculaire ou myoglobine, qui représente une forme simplifiée moins évoluée de l'hémoglobine.

L'hémoglobine est une hétéroprotéine, donc elle est constituée de deux éléments : une protéine appelée globine et un groupement prosthétique appelé hème, qui renferme le fer sous forme ionisée.

TABLEAU I selon DORE (1994)
Distribution du fer dans l'organisme adulte, mâle

COMPOSÉS	CONTENU TOTAL MOYEN (mg)
FER FONCTIONNEL (75 %)	
Hémoglobine	2600
Myoglobine	400
Cytochromes et enzymes	10
FER DE RÉSERVE (25 %)	
Ferritine	700
Hémosidérine	300
FER DE TRANSPORT (0,1 %)	
Transferrine	3,5

TABLEAU II selon HERCBERG et coll. (1991)
Répartition du fer dans l'organisme

		Répartition en poids	Répartition en pourcentage
Fer héminique	Hémoglobine	2 000 à 2 500 mg	65 %
	Myoglobine	150 à 200 mg	3 à 5 %
	Enzymes héminiques	8 à 15 mg	0,3 %
Fer non héminique	Enzymes non héminiques		
	Transferrine	3 à 4 mg	0,1 %
	Fer de réserve	300 à 1 200 mg	30 %

TABLEAU III : selon HERCBERG et coll. (1991)

	Localisation subcellulaire	Principaux organes étudiés	Fonctions
Fer héminique			
Hémoglobine		Globules rouges	Transport d'oxygène
Myoglobine		Cœur, muscle squelettique	Transport d'oxygène
Cytochromes a-a ₃	Mitochondrie	Muscle squelettique, cœur, foie, cerveau	Oxydase terminale de la chaîne de transport d'électrons
b	Mitochondrie	Cœur	Transport d'électrons
c ₁	Mitochondrie	Cœur, cerveau	Transport d'électrons
c	Mitochondrie	Foie, muscle squelettique, cœur, cerveau	Transport d'électrons
b ₅	Microsomes	Cerveau, foie	Transport d'électrons de la chaîne microsomale
P 450	Microsomes	Foie, muqueuse intestinale, surrénale	Hydroxylation des stéroïdes. Oxydation des composés étrangers
Catalase	Peroxisomes	Cerveau, foie, globules rouges	Destruction des peroxydes
Lacto peroxydase		Lait, sécrétions ex-ternes, neutrophiles	Destruction des peroxydes
Tryptophane pyrrolase	Cytosol	Foie	L-tryptophane-formyl-kynurénine
Fer non héminique			
NADH cytochrome c réductase	Mitochondrie	Foie, cœur	Système respiratoire mitochondrial
Succinate cytochrome c réductase	Mitochondrie	Foie, cœur	Système respiratoire mitochondrial
Succinate déshydrogénase	Mitochondrie	Cœur	Système respiratoire mitochondrial
NADH ferricyanure oxydoréductase	Mitochondrie microsomale	Cœur, foie	Système respiratoire mitochondrial
Aldéhyde oxydase	Mitochondrie	Cerveau, foie	Métabolisme de la sérotonine
Phénylalanine-hydroxylase		Foie	Phénylalanine-tyrosine
Aconitase	Mitochondrie	Cœur, rein	Cycle de l'acide citrique
Adrénodoxine	Mitochondrie	Surrénale	Hydroxylation des stéroïdes
Fe-S protéine Complexe III	Mitochondrie	Cœur	Transport d'électrons
Fe-S protéine succinate déshydrogénase	Mitochondrie	Cœur	Transport d'électrons
Flavoprotéine succinate déshydrogénase	Mitochondrie	Cœur	Transport d'électrons
NADH déshydrogénase	Mitochondrie	Foie, rein, muscle cardiaque	Transport d'électrons
Xanthine oxydase	Mitochondrie	Lait, foie, muqueuse intestinale	Hypoxanthine-acide urique
Transferrine	-	Plasma	Transport du fer
Lactoferrine	-	Lait, sécrétions externes	Transport du fer
Ferritine	-	Tous les tissus	Stockage du fer
Hémosidérine	-	Foie, rate, moelle osseuse	Stockage du fer
Monoamineoxydase	Mitochondrie	Cerveau, foie, plaquettes	Métabolisme de catécholamines
Ribonucléotide réductase	Ribosome-noyau	Lymphocyte, tissu hématopoïétique	Synthèse d'ADN

I - 2 - 2) Le transport du fer

Il s'effectue dans le plasma, le fer est alors lié à une glycoprotéine appelée **transferrine** ou **sidérophiline**.

Il existe une vingtaine de variantes génétiques de cette β 1-globuline, ayant une masse moléculaire variant de 76 000 à 90 000, mais toutes douées de la même capacité de liaison du fer.

Pour un adulte normal, cette protéine n'est saturée en fer que partiellement : son coefficient de fixation est de 30 % environ. Par contre, sa capacité totale de fixation du fer est de l'ordre de 300 à 350 mg/dl. Le fer total plasmatique représente 3 à 4 mg, ce qui correspond à une teneur moyenne en fer d'environ 100 mg/dl.

Une molécule de transferrine fixe deux atomes de fer sous forme ferrique.

La transferrine est synthétisée dans le foie ; sa synthèse est inversement proportionnelle au contenu des hépatocytes en ferritine.

Le rôle de la transferrine est d'apporter le fer aux différents tissus de l'organisme qui en ont besoin, notamment le tissu hématopoïétique. Son rôle est aussi de récupérer le fer libéré provenant de la destruction des globules rouges qui dégrade l'hémoglobine.

I - 2 - 3) Les réserves en fer

I - 2 - 3) 1) Les réserves dans les tissus

Au niveau tissulaire, le fer est mis en réserve sous deux formes : une fraction soluble, la plus grande, et une fraction insoluble. Ces deux formes sont proches sur le plan structural et fonctionnel.

- La fraction soluble est la **ferritine tissulaire**, elle est aisément mobilisable.
- La fraction insoluble est l'**hémossidérine**.

La ferritine est une macromolécule formée d'une coque protéique appelée apoferritine et d'un noyau de fer inorganique.

Le fer est déposé au centre de la molécule sous la forme d'hydroxyphosphate ferrique $(\text{FeOOH})_8 \cdot (\text{FeOPO}_3\text{H}_2)$. Une molécule d'apoferritine peut fixer jusqu'à 4 500 atomes de fer.

En pratique, les ferritines tissulaires renferment au maximum 2 500 atomes de fer. Cette sous-utilisation de la ferritine prémunit l'organisme contre les intoxications accidentelles.

L'apoferritine est composée de 24 sous-unités peptidiques. Il existe deux types de sous-unités : la sous-unité H (heart) de masse moléculaire 21 000 et la sous-unité L (liver) de masse moléculaire 19 000. L'assemblage de ces deux sous-unités en proportion variable donne naissance à une multitude d'isoformes. Chaque tissu possède plusieurs isoferritines qui, sans lui appartenir en propre, semblent tout de même, pris globalement former un profil caractéristique.

La masse moléculaire des isoferritines varie en fonction du rapport entre les deux sous-unités H et L qui les composent ; cependant, chargées à capacité en fer, les différentes isoferritines ont la même masse moléculaire.

Le fer est incorporé dans la molécule protéique à l'état ferreux mais est stocké sous forme ferrique. Il est possible que l'oxydation du fer se produise lors de son passage dans les canaux de la coque protéique. Par un processus inverse, le fer est libéré à l'état ferreux.

La synthèse de l'apoferritine est stimulée par une augmentation de la quantité de fer dans les cellules du système réticulo-endothélial. La dégradation de la ferritine est enclenchée dès que la protéine perd son contenu en fer. (DORE, 1994)

Les sites de réserve de l'organisme sont localisés principalement au niveau du système réticulo-endothélial. Ils sont particulièrement importants dans le foie, la rate, un peu moins dans la moelle osseuse. On trouve également des sites réserve dans le coeur, le rein, le pancréas, le placenta, les testicules, les muscles squelettiques.

L'hémosidérine regroupe les agrégats de ferritine dénaturée. En effet, lorsque sa charge en fer devient supérieure à 25 % de sa masse totale, la ferritine précipite et donne des agrégats. Ils sont assez volumineux pour être visibles au microscope optique. La proportion de fer dans l'hémosidérine peut atteindre 40 % de la masse totale de la protéine. Le fer de l'hémosidérine est moins facilement mobilisable à la synthèse de l'hémoglobine que celui de la ferritine.

I - 2 - 3) 2) Les réserves dans le plasma

Le fer de réserve se trouve aussi dans le plasma, sous forme de **ferritine plasmatique** qui se partage en deux types de ferritine d'origine différente.

- Le premier type est glycosylé (une partie glucidique est fixée sur la molécule), contrairement aux ferritines tissulaires et pauvre en fer. La ferritine glycosylée serait sécrétée activement dans le plasma par les macrophages du système réticulo-endothélial. Elle représente 70 à 80 % de la ferritine plasmatique.

- Le deuxième type de ferritine plasmatique est riche en fer et non glycosylé. Son apparition dans le plasma semble due à une libération passive lors de la lyse des cellules âgées ou endommagées de différents tissus.

I - 3 - MÉTABOLISME DU FER

Le métabolisme du fer est original car il s'effectue presque totalement en circuit fermé ; il peut donc être représenté par un cycle.

De plus, il est lié de très près à celui de l'hémoglobine, car le cycle est dominé par le transfert du fer depuis le système réticulo-endothélial ou réticulo-histiocytaire (SRH), vers la moelle osseuse, où il sera incorporé au sein des érythroblastes, cellules précurseurs des globules rouges. Chez l'adulte sain, environ 95 % des 25 mg de fer nécessaire quotidiennement à l'érythropoïèse, proviennent de la dégradation de l'hémoglobine ; le reste provenant de l'intestin ou des réserves.

La transferrine assure le lien entre les sites d'utilisation du fer et les sites de libération. Le plasma donc est un passage obligatoire pour le fer, même pour celui contenu dans le système réticulo-histiocytaire de la moelle osseuse et qui entrera dans la synthèse du fer. Le phénomène de rophéocytose qui est l'injection directe de la ferritine des macrophages de la moelle osseuse dans les érythroblastes ne concerne qu'une infime partie de la ferritine.

La transferrine est adaptée au transport du fer vers les érythroblastes, lesquels possèdent sur leur membrane, des récepteurs à la transferrine. Efficace, elle réussit à transporter 25 à 40 mg de fer quotidiennement. Or, la quantité de fer présente dans le plasma n'étant que de 3 à 4 mg, chaque atome de fer ne demeure pas plus de deux heures dans la circulation sanguine et chaque molécule de transferrine réussit quotidiennement une dizaine de transferts entre la moelle osseuse et le système réticulo-endothélial.

La deuxième destinée du fer plasmatique est la mise en réserve sous forme de ferritine et d'hémosidérine dans les cellules parenchymateuses du foie : les hépatocytes.

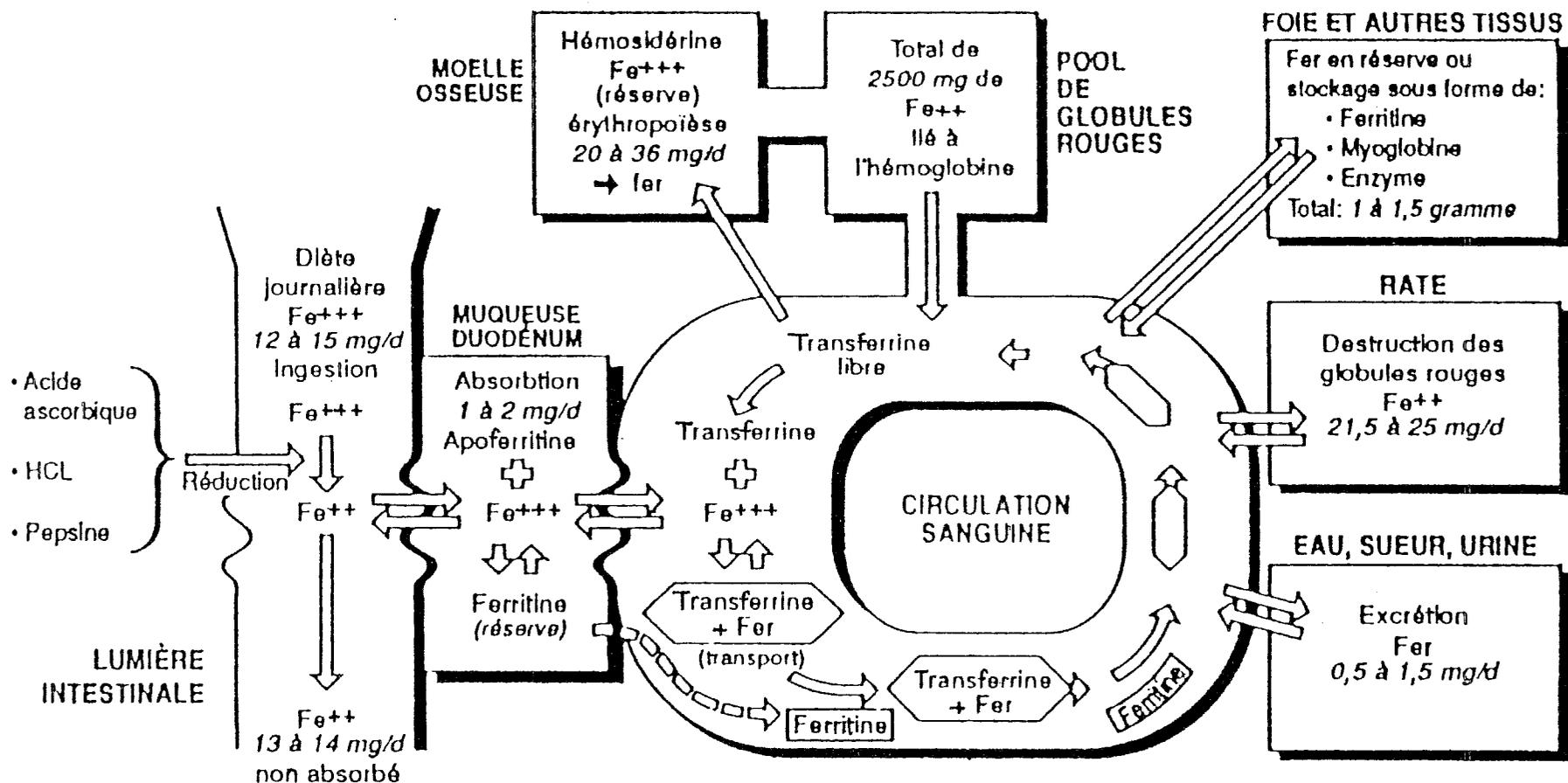


FIGURE 4 : Cycle du fer selon LAGENTE et coll. (1993)

Présence de 3000 à 3500 mg de fer sous forme de réserve stable dans l'organisme

VALEURS NORMALES

	FEMMES	HOMMES
Fer sérique	11-32 $\mu\text{mol/L}$	13-35 $\mu\text{mol/L}$
Ferritine	7,6-155 $\mu\text{g/L}$	42-313 $\mu\text{g/L}$
Transferrine		1,8-3,8 g/L

I - 4 - PERTES EN FER DE L'ORGANISME

L'organisme a très peu de pertes de fer, puisque le fer ayant servi à la synthèse des globules rouges est récupéré après destruction de ces globules rouges et réutilisé : le pool de fer de l'organisme est en renouvellement permanent.

Ce pool est de : - 4 à 5 g de fer chez l'homme adulte (de 70 kg)
 - 2,5 g chez la femme adulte.

Les pertes quotidiennes en fer sont donc faibles, de l'ordre de 1 à 2 mg par jour (HERCBERG et coll.(1991).

Elles constituent un phénomène obligatoire lié à la desquamation des cellules des différentes surfaces du corps humain. Le renouvellement physiologique de la peau, des ongles, des cheveux, des tractus gastro-intestinal et génito-urinaire entraîne une perte de fer sous forme de ferritine et d'enzymes à fer extra-cellulaires.

Environ les deux tiers des pertes en fer se font par l'intermédiaire du tractus gastro-intestinal. Les pertes par la sueur et par les urines sont très faibles.

I - 4 - 1) Pertes en fer chez l'homme adulte

Les pertes totales de fer ou pertes basales ont été mesurées grâce à l'utilisation d'un isotope radio-actif du fer de demi-vie longue (^{55}Fe = 2,6 ans) par GREEN et coll.(1968).

Après plusieurs années d'études sur trois groupes d'adultes sains de sexe masculin, de régions du monde différentes, d'ethnies différentes et de conditions de vie différentes, les résultats ont montré des pertes basales journalières à peu près identiques pour tous (0,95, 0,90 et 1,02 mg de fer par jour, pour un poids moyen de 65 kg).

Cela correspond à des pertes basales quotidiennes d'environ 14 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de poids.

Cependant, le nombre de sujets étudiés étant restreint, il est difficile de préciser l'importance de la variabilité inter-individuelle.

I - 4 - 2) Pertes de fer chez la femme adulte

Par extrapolation des résultats obtenus chez les hommes, sur la base du poids corporel, on peut estimer les pertes basales de la femme à 0,8 mg/jour, pour une femme de 55 kg.

Pour les femmes de la puberté à la ménopause, c'est à dire en âge de procréer, il est nécessaire d'ajouter aux pertes basales, celles liées aux menstruations.

Les pertes dues aux hémorragies menstruelles ont été étudiées dans les pays industrialisés : en Suède {HALLBERG et coll.(1964 et 1966)}, en Grande Bretagne {COLE et coll.(1971 et 1972)}, au Canada (BEATON et coll.(1970)}. Elles ont également été étudiées en Egypte {HEFNAWI et coll.(1980)}, en Inde {APTE et coll.(1963)} et en Birmanie {AUG-THAN-BATU et coll.(1971)}.

Toutes ces études ont montré que les variations intra-individuelles d'un mois à l'autre étaient faibles chez une même femme.

Par contre, les variations inter-individuelles étaient considérables :

- La moyenne des pertes menstruelles se situait entre 25 et 30 ml/mois, ce qui correspond à des pertes en fer de 12,5 à 15 mg/mois, soit 0,4 à 0,5 mg/jour de fer à ajouter aux pertes basales de 0,8 mg/jour.

- Pour 50% des femmes, les pertes sanguines s'élevaient à 30 ml, soit une perte en fer de 15 mg/mois, ou 0,5 mg/jour.

- Une faible proportion de femmes avaient des hémorragies menstruelles très importantes : 10% des femmes saines avaient des pertes supérieures à un volume de 80 ml/mois, soit une perte supplémentaire en fer de 1,3 mg/jour. Pour 5% des femmes, le volume de sang aurait été encore plus grand > 96 ml/mois, soit une perte en fer de 48 mg/mois, ou 1,6 mg/jour.

Au total, les pertes totales en fer s'élèvent donc à :

- plus de 1,3 mg/jour pour 50% des femmes,
- plus de 2,1 mg/jour pour 10% des femmes et
- plus de 2,4 mg/jour pour 5% des femmes.

Le volume des règles est influencé par différents facteurs, tels l'hérédité, le poids, la taille, l'âge, la parité.

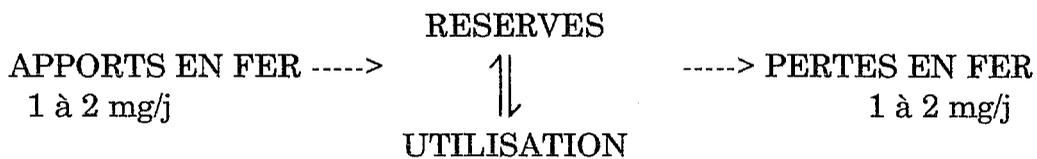
Le facteur majeur est cependant l'utilisation de méthodes contraceptives. Les contraceptifs oraux vont diminuer le volume des menstruations, et ce jusqu'à 50%, alors que les dispositifs intra-utérins vont pouvoir l'augmenter

de 100% {COLE et coll.(1971), GUILLEBAUD et coll.(1979) et GUILLEBAUD et coll.(1976)}.

I - 4 - 3) La balance martiale

Ces pertes sont normalement équilibrées par un apport alimentaire de fer. C'est pour cela qu'on parle de balance en fer ; chez l'individu sain, la balance est équilibrée par un apport extérieur en fer équivalent aux pertes en fer.

FIGURE 5 d'après HERCBERG et coll.(1991)



La balance en fer chez l'adulte

Les pertes quotidiennes semblent minimales : elles ne représentent que 1/1 000 à 1/4 000 du pool total en fer de l'organisme.

Cependant, cette dépendance envers l'extérieur est un élément notable car s'il n'y a pas compensation de ces pertes par les apports alimentaires, la balance en fer sera déséquilibrée.

Le déséquilibre peut être dans le sens d'une carence en fer, en cas de :

- augmentation des pertes
- diminution des apports ou de l'absorption du fer
- augmentation des besoins.

Le déséquilibre peut aussi être dans le sens d'une surcharge de fer, lorsque les apports sont supérieurs aux besoins.

I - 5 - ABSORPTION ET BIODISPONIBILITÉ DU FER DANS L'ORGANISME

La quantité de fer apportée par l'alimentation n'est pas une notion suffisante pour connaître la quantité de fer qui sera réellement utilisable par l'organisme.

TABLEAU VI selon ARNAUD et coll. (1991)
 Notion d'absorption intestinale, de biodisponibilité et d'utilisation des oligoéléments

Apports			
Digestion	A	B	
	B	I	
Captation par la cellule intestinale	S	O	
	O	D	
Distribution dans la cellule intestinale	R	I	U
	P	S	T
Libération dans le sang	T	P	I
	I	O	L
Transport au tissu cible	O	N	I
	N	I	S
Action		B	A
		I	T
Métabolisme		L	I
		I	O
Excrétion		T	N
		E	

En effet, selon la composition du repas, l'état du tube digestif, le statut biologique de l'individu, son âge, son mode de vie,..., le fer sera plus ou moins bien absorbé au niveau de la barrière intestinale : c'est la notion de rendement d'absorption. De plus, son absorption n'assure pas que le fer sera utilisé, il est nécessaire qu'il arrive jusqu'au niveau de son site d'action : c'est la notion de biodisponibilité. Enfin, la notion d'utilisation couvre l'ensemble du métabolisme du fer.

L'absorption intestinale du fer s'effectue principalement au niveau du duodénum et, à un moindre degré, au niveau du jéjunum. Il intervient alors la forme chimique sous laquelle se présente le fer dans l'alimentation, c'est à dire sa valence, les molécules dont il peut faire partie, sa complexation avec un ligand pendant la digestion.

I - 5 - 1) Forme chimique et mécanismes d'absorption du fer

Le fer existe sous deux formes chimiques présentes dans les aliments : le fer hémique et le fer non hémique :

- Le **fer héminique** se trouve uniquement dans les tissus animaux (viandes et poissons) et son coefficient d'absorption se situe aux environs de 25 % et il n'est pas influencé par les autres constituants du repas. Il correspond au fer des hémoprotéines (hémoglobine et myoglobine, essentiellement).

- Le **fer non héminique ou inorganique**, non lié à l'hème, existe dans les aliments d'origine végétale, les œufs et les produits laitiers. Son coefficient d'absorption est faible : moins de 5 % et il est sensible à certains autres facteurs présents dans les aliments consommés de façon contemporaine.

De ce fait, on va distinguer deux mécanismes d'absorption du fer. Le premier mécanisme concerne le fer héminique, le second, le fer inorganique (DORE, 1994).

I - 5 - 1) 1) Absorption du fer héminique

L'absorption du fer héminique est très efficace. Le fer héminique emprunte la voie d'absorption de l'hème et n'est libéré du noyau porphyrinique qu'à l'intérieur même de la muqueuse intestinale. Cette libération a lieu lorsque l'hème est transformé en biliverdine sous l'action catalytique de l'hème oxygénase. Camouflé à l'intérieur du noyau porphyrinique, le fer héminique échappe à la précipitation dans le lumière intestinale. son absorption est indépendante de la composition du régime.

I - 5 - 1) 2) Absorption du fer non héminique

L'absorption du fer non héminique est beaucoup moins efficace, car elle souffre de deux handicaps majeurs : d'une part, les sels de fer sont relativement insolubles en milieu alcalin ; d'autre part, la paroi intestinale absorbe beaucoup plus facilement le fer à l'état ferreux qu'à l'état ferrique.

En effet, le fer ferreux Fe^{2+} est mieux absorbé que le fer ferrique Fe^{3+} car les ions ferriques précipitent plus facilement que les ions ferreux à pH supérieur à 3. Le rendement d'absorption du fer non héminique dépend donc de la nature du régime alimentaire. Toute substance propre à alcaliniser le contenu de l'estomac ou susceptible de former des complexes insolubles avec le fer non héminique va inhiber son absorption. Inversement, tout facteur qui favorise la solubilité et la réduction du fer non héminique va faciliter son absorption.

L'acidité gastrique joue un rôle primordial dans l'absorption du fer non héminique : l'acide chlorhydrique libère le fer de ses combinaisons protidiques ; il l'empêche de précipiter sous forme de phosphate ; il facilite

enfin sa réduction et sa chélation à des substances solubles, comme certains sucres et acides organiques qui sont cités dans le paragraphe suivant.

I - 5 - 2) Interactions entre nutriments et fer

Au niveau intestinal, les modifications de l'absorption du fer non hémérique peuvent être dues à des molécules organiques et aussi d'autres minéraux. Les mécanismes sont variés. On distinguera les molécules améliorant l'absorption du fer et celles diminuant son absorption :

I - 5 - 2) 1) Activateurs de l'absorption du fer

- L'acide ascorbique

C'est le plus puissant activateur (HERCBERG et coll., 1991), même à des concentrations élevées. Il doit être ingéré en même temps que le fer : l'absorption peut être multipliée par trois lorsque le fer est consommé avec 100 ml de jus d'orange et par sept avec un jus de papaye.

Son action sur la biodisponibilité du fer passe par deux mécanismes : elle réduit le Fe^{3+} en Fe^{2+} et elle forme un complexe stable et soluble au pH de l'estomac comme à celui du duodénum (ARNAUD et coll., 1995).

- Les protéines animales

Les protéines intracellulaires des viandes et poissons stimulent l'absorption du fer non hémérique, car elles sont de meilleure digestibilité et augmentent la sécrétion acide de l'estomac. De plus, la viande stimule la sécrétion de gastrine et de transferrine gastrique qui sont capables de lier le fer et de le maintenir en solution à pH neutre.

Elle multiplie par deux ou trois l'absorption du fer ; 1 g de viande a une action équivalente à 1 mg d'acide ascorbique.

- Les glucides

Un sucre rapide comme le fructose peut complexer le fer et améliorer son absorption par rapport au fer ferreux, et ce par un mécanisme redox dans lequel le fructose est l'agent réducteur.

- Les acides organiques

L'acide succinique, l'acide citrique et l'acide lactique potentialisent l'absorption du fer en le chélatant pour former des complexes solubles.

I - 5 - 2) 2) Inhibiteurs de l'absorption du fer

- Les polyphénols

Les polyphénols, tannins du café, du thé, du vin, des épices inhibent nettement l'absorption du fer car ils le précipitent en formant des complexes insolubles : ceux contenus dans le thé sont les plus actifs actuellement connus : une tasse de thé prise au cours d'un repas peut faire chuter l'absorption du fer de 11 à 2,5 %. Cependant, l'effet inhibiteur du café est bien moindre.

Les tannins sont aussi largement répandus dans les végétaux et leur présence pourrait expliquer la faible absorption du fer contenu dans ce type d'aliments.

- Les protéines végétales (soja, fruits secs,...) et les protéines extracellulaires (lait, œuf,...)

Elles inhibent l'absorption du fer non hémérique.

- Phytates et fibres

Les phytates ou myoinositol hexaphosphate, sont la formes de réserve en phosphate chez les plantes. Ils diminuent l'absorption intestinale du fer en formant des complexes peu solubles avec le fer non hémérique.

Leur action est potentialisée par des concentrations élevées en calcium et en magnésium, car il se forme alors des complexes ternaires insolubles [phytate-Ca-(Mg)-Fe]. Cependant, la complexité des mécanismes explique que des études récentes chez l'Homme remettent en question l'effet des phytates aux doses présentes dans l'alimentation et que la suppression des phytates ne soit pas toujours associée à une augmentation de l'absorption intestinale.

Les fibres (cellulose, hémicellulose, pectines, lignine, polysaccharides, gomme,...) forment des complexes avec le fer, qui augmentent le pH intestinal et résistent à la digestion (ARNAUD et coll., 1995).

- Les acides organiques

L'acide oxalique va inhiber l'absorption du fer en le précipitant.

- Les minéraux

Le calcium inhibe l'absorption du fer : pour certains auteurs, l'action se ferait uniquement sur le fer non héminique, pour d'autres, elle se ferait aussi sur le fer héminique (ARNAUD et coll., 1995).

La nécessité de la présence de phosphates ne serait peut-être pas justifiée. Le calcium agirait par un mécanisme direct sur le transfert intracellulaire du fer à travers l'entérocyte de la paroi intestinale.

L'absorption du fer est diminuée lorsque le régime est riche en manganèse et en cobalt : fer et manganèse utilisent les mêmes protéines de transport (transferrine et lactoferrine) qui permettent leur absorption en se fixant à un récepteur de la membrane de la cellule intestinale.

La présence d'oligoéléments toxiques peut aussi interférer avec l'absorption ou le métabolisme du fer. Un excès de cadmium et de plomb peut diminuer l'absorption : le cadmium interfère au niveau des protéines de transport et de stockage du fer, il a une forte affinité pour la transferrine et déplace le fer de celle-ci.

Vraisemblablement, il existe d'autres facteurs influençant l'absorption du fer, mais ils n'ont pas encore été mis en évidence. Leur découverte permettra de mieux estimer la quantité de fer réellement biodisponible dans le régime alimentaire. Ceci est important, car en fonction de la présence de ces substances activatrices ou inhibitrices, l'absorption du fer peut varier de 1 à 40 % chez des individus ayant des réserves en fer semblables.

I - 5- 3) Facteurs physiologiques

Les résultats de toutes les études faites sur l'absorption du fer chez l'Homme, sont rendus difficiles à interpréter à cause de nombreux paramètres physiologiques qui font que les réponses peuvent varier d'un individu à l'autre, et même d'un jour à l'autre chez un même individu (ARNAUD et coll., 1995). Les paramètres différents d'un individu à l'autre peuvent être :

- Etat du tube digestif

L'acidité gastrique joue un grand rôle : la solubilisation du fer est facilitée à pH inférieur à 3. La diminution de la durée du transit empêche une bonne absorption du fer et peut entraîner des carences lors de maladies du tube digestif.

- Statut biologique

L'absorption intestinale et la rétention dans l'organisme du fer dépend des réserves en fer : un apport insuffisant entraîne une augmentation du nombre de sites de fixation de la bordure en brosse de l'intestin. Si l'apport est trop élevé, ce sera l'inverse.

- Age

Les nouveaux nés ayant un tube digestif encore immature sont exposés au risque de carence en fer. Les prématurés ont un risque encore plus grand du fait de leurs faibles réserves en fer, ceux-ci se constituant au troisième trimestre de la grossesse.

Les personnes âgées ont une diminution de l'absorption intestinale du fer, probablement à cause d'une élévation du pH gastrique, d'une baisse des sécrétions intestinales, d'une atrophie des villosités intestinales et d'une modification des habitudes alimentaires.

- Grossesse

La formation des tissus fœtaux entraîne une élévation des besoins en fer chez la femme enceinte, mais ces besoins sont difficiles à combler malgré une augmentation de l'absorption et de la rétention du fer pendant cette période.

I - 5 - 4) Devenir du fer absorbé par la muqueuse digestive et régulation de l'absorption du fer

L'élimination du fer par les reins est négligeable. Contrairement aux autres substances de l'organisme, le contrôle du fer ne peut donc pas se faire par les reins. Le métabolisme du fer a ceci de particulier que sa régulation se fait uniquement au niveau de l'absorption intestinale.

Les facteurs qui stimulent l'absorption intestinale du fer sont : l'hypoxie, l'augmentation de l'activité érythropoïétique et l'épuisement des réserves. Lorsque les besoins en fer augmentent, l'absorption peut devenir deux à dix fois plus importante. Le mécanisme qui informe la cellule intestinale de l'état des réserves ou du rythme de l'érythropoïèse n'est pas encore totalement élucidé (LAGENTE, 1993).

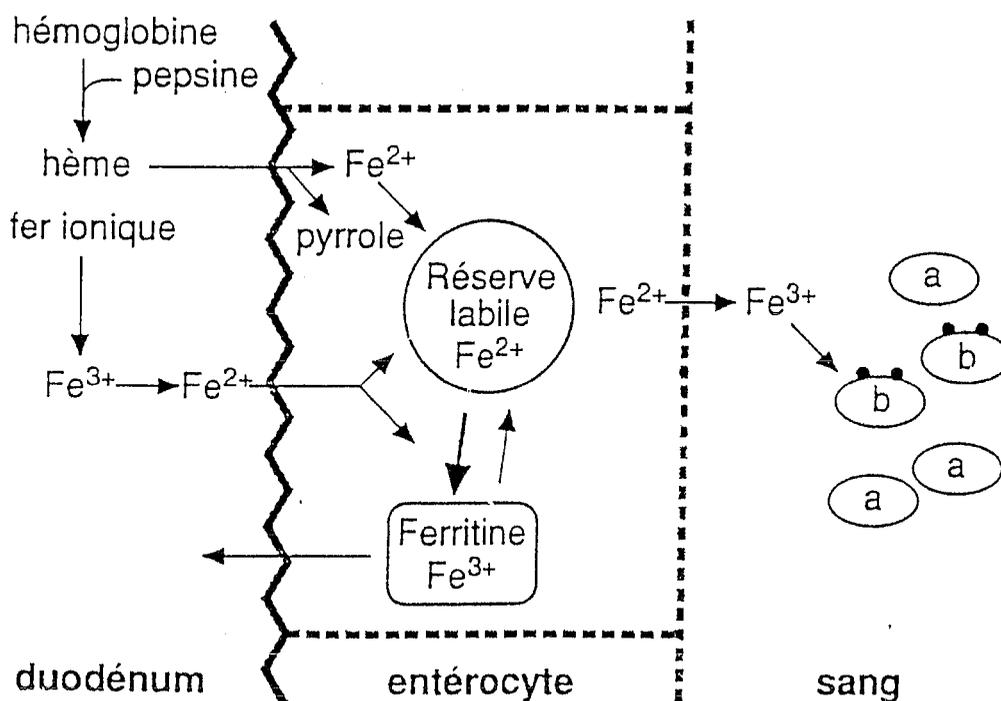
Le mécanisme d'absorption du fer est encore mal précisé. L'hypothèse émise est que le fer ionique, qui représente 80 % de l'apport quotidien en fer, est acheminé, aussitôt après qu'il s'est lié à des chélateurs instables (acides aminés), vers des récepteurs spécifiques situés sur les cellules en brosse de la muqueuse duodénale. Il serait absorbé activement à l'état ferreux grâce à des enzymes spécifiques qui l'oxydent.

Il suivrait, ensuite, deux voies en fonction des besoins de l'organisme :

- soit il est pris en charge par une protéine " transferrin like protéine " qui le transporte rapidement vers l'autre pôle de la cellule, où après réduction il passera dans le plasma. Il est alors uni à la transferrine.
- soit il demeure dans la muqueuse intestinale où il se lie à une autre protéine, l'apoferritine pour former la ferritine. Ce fer de réserve pourra éventuellement servir aux besoins de l'organisme mais, le plus souvent, il est entraîné dans les selles avec les cellules intestinales desquamées.

FIGURE 7 selon LONGPRE (1994)

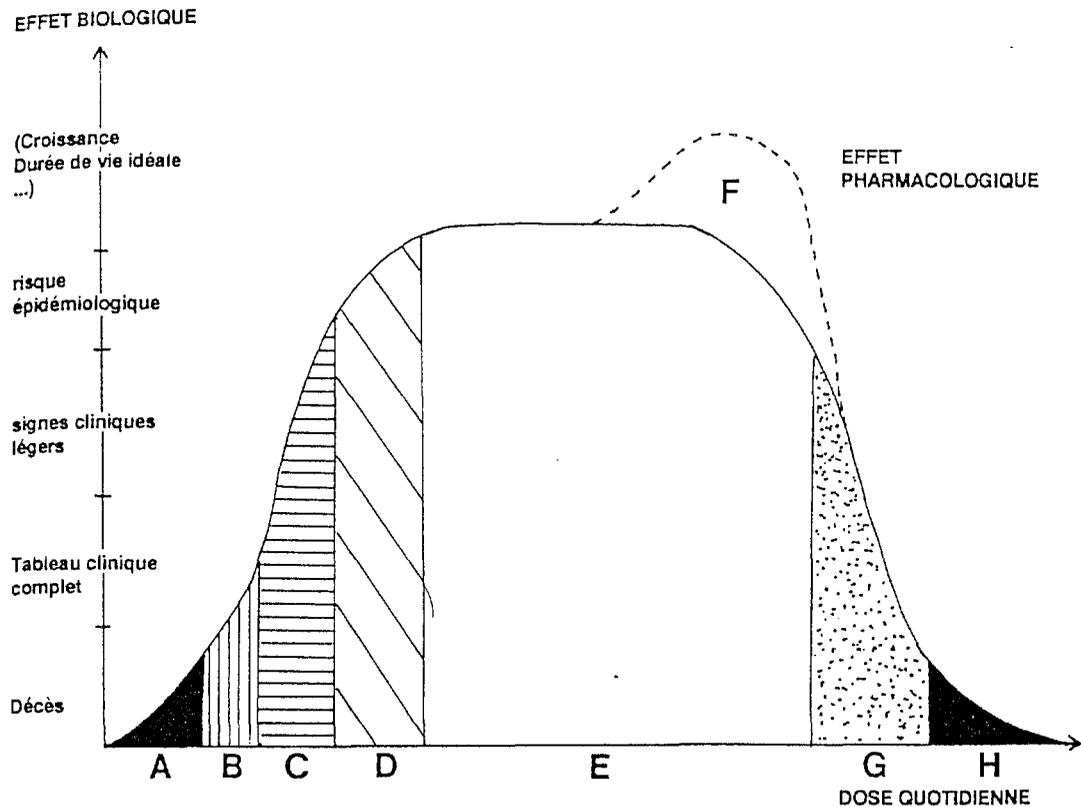
Absorption du fer au niveau de la cellule intestinale.



I - 6 - TOXICITÉ DU FER ET DE SES COMPOSÉS

Une des caractéristiques de tous les oligoéléments et en particulier du fer, est qu'ils peuvent tous provoquer des désordres importants lorsqu'ils sont apportés à des taux trop élevés à l'organisme. La courbe montre que l'effet de l'apport d'un oligoélément dépend de la dose. Si un oligoélément est essentiel, l'absence comme l'apport massif seront léthaux.

FIGURE 8 selon FAVIER (1991)



Effet d'un apport : quasi nul A, fortement déficitaire (carence) B, modérément déficitaire (subcarence) C, faiblement déficitaire D, idéal E, à effet pharmacologique F, légèrement toxique (toxicité chronique) G, fortement toxique ou léthal (toxicité aiguë) H

Le fer et ses composés en excès sont à l'origine de pathologies diverses (BARUTHIO, 1991).

Les effets toxiques ont été surtout décrits par exposition professionnelle chronique, mais également par ingestion accidentelle de sels ferreux ou ferriques.

L'intoxication aiguë est plus fréquente chez les enfants qui absorbent, par exemple, des sels ferreux contenus dans des produits agricoles ou encore dans des médicaments.

I - 6 - 1) Sources et utilisation du fer

Le fer est extrait de plusieurs minerais, puis préparé par réduction avec l'oxyde de carbone sous forme de fonte, et affiné dans des fours.

Il est très réactif ; l'air humide l'attaque pour former la rouille ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$).

Il donne des sels ferreux Fe^{2+} et des sels ferriques Fe^{3+} .

Les utilisations sont nombreuses et variables.

- Applications industrielles

La sidérurgie produit le fer industriel, les fontes, les aciers, les aciers spéciaux (alliages).

On utilise les sels et les dérivés comme pigments, absorbants, catalyseurs, agents de polissage, semi-conducteurs...

Les ouvriers sont exposés aux poussières d'oxydes de fer lors de l'extraction, de la manipulation et du traitement des minerais et dans certaines opérations : polissage, soudage, meulage.

- Applications agricoles

On utilise les propriétés désherbantes, pesticides et fertilisantes.

- Utilisations pharmaceutiques

Le ^{55}Fe et le ^{59}Fe sont utilisés comme traceurs. Les sels ferreux sont indiqués dans les anémies ferriprives, sous forme de sulfate, chlorure, fumarate, glycérophosphate, oxalate, aspartate ou cinnamate.

I - 6 - 2) Toxicité aiguë du fer

Par voie orale, la toxicité des sels de fer n'est pas très élevée : il est établi que l'équivalent de plus de 30 mg/kg de fer peut entraîner des symptômes d'intoxication et que chez l'enfant, l'équivalent de plus de 75 mg/kg peut être extrêmement dangereux.

Chez la souris, la DL50 est de :

- 3250 mg/kg pour $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$,
- 1480 mg/kg pour FeSO_4 et
- 400 mg/kg pour FeCl_3 anhydre.

Par injection intra-péritonéale, la toxicité est instantanée et élevée.
La DL50 (Dose Létale pour 50% de la population étudiée) chez la souris est de 68 mg/kg pour le FeCl₃ anhydre.

Une intoxication aiguë par le fer évolue en 4 phases (REYNOLDS, 1993) :

- Phase 1 : dans les 6 heures après ingestion orale, la toxicité est gastro-intestinale, avec prédominance de diarrhées et vomissements.

D'autres effets peuvent se produire au niveau cardiovasculaire (hypotension, tachycardie), métabolique (acidose et hyperglycémie) et nerveux (dépression du système nerveux central avec léthargie, voire coma).

Si l'intoxication est modérée, elle n'évoluera pas au delà de cette première phase.

- Phase 2 : 6 à 12 heures après ingestion, elle est caractérisée par une rémission temporaire ou une stabilisation du tableau clinique.

- Phase 3 : les troubles gastro-intestinaux réapparaissent avec des hémorragies intestinales, des hématoméses, un choc, une acidose métabolique, des convulsions, un coma, une nécrose hépatique, une hypoglycémie, des troubles de la coagulation, une oligurie ou une insuffisance rénale aiguë et un œdème pulmonaire.

- Phase 4 : après plusieurs semaines, elle est caractérisée par une obstruction intestinale et d'éventuels lésions hépatiques tardives, dues aux ions Fe²⁺ sériques.

I - 6 - 3) Toxicité chronique du fer

I - 6 - 3) 1) Par ingestion

L'excès de fer, avec des réserves en fer élevées est appelé hémossidérose et résulte d'une administration orale ou parentérale prolongée de fer. Le Fe²⁺ s'accumule dans les macrophages viscéraux, sans autre dommage tissulaire.

I - 6 - 3) 2) Par inhalation

- La sidérose

Les poussières et fumées d'oxydes de fer provoquent une pneumoconiose appelée sidérose. Des dépôts dans les macrophages et les alvéoles pulmonaires sont visibles sur l'image radiographique. Non fibrosante, elle se manifeste après 10-20 ans d'exposition.

L'expectoration contient souvent des particules d'oxydes de fer.

Les troubles sont un syndrome obstructif discret, une hyper-irritabilité bronchique, une hypoxémie modérée, une toux, une dyspnée, une bronchite chronique.

- Les cancers pulmonaires

Plusieurs études ont rapporté une incidence accrue de mortalité par cancer pulmonaire chez les mineurs de fer, et dans les aciéries et les fonderies.

I - 6 - 3) 3) Autres effets

- Effets oculaires : sidérose oculaire

Les sels de fer imprègnent les membranes de l'œil et entraînent une dégénérescence rétinienne, une mydriase et une hétérochromie.

- Effets cardiovasculaires

Une hypotension artérielle et une augmentation des résistances périphériques ont été observées.

- Cas des dérivés organiques

Les ferrocyanures peuvent provoquer des dermatites allergiques.

Les dérivés carbonyles présentent une toxicité élevée par inhalation et ingestion : vertiges, céphalées, nausées, vomissements, dyspnée. Les symptômes disparaissent après l'arrêt de l'exposition, mais des effets retardés peuvent survenir (12 à 36 heures) : dyspnée, hyperthermie, cyanose, toux.

DEUXIÈME CHAPITRE

ÉVALUATION DU STATUT EN FER

II - 1 - LES INDICES BIOLOGIQUES DU FER

Les différents paramètres biologiques qui permettent une évaluation du statut en fer peuvent être classés en trois catégories, suivant s'ils représentent les réserves en fer, la quantité de fer circulant vers la moelle osseuse, ou s'ils mettent en évidence l'anémie. (HERCBERG et coll., 1991)

II - 1 - 1) Les indicateurs évaluant la taille des réserves en fer de l'organisme : la ferritine sérique.

La concentration en ferritine sérique est liée à la taille des réserves en fer. ADDISON et coll. (1972) ont été les premiers à le démontrer ; par la suite d'autres travaux ont confirmé la corrélation entre ferritine sérique et réserves en fer.

Pour des valeurs comprises entre 12 $\mu\text{g/l}$ et 150 $\mu\text{g/l}$, un μg de ferritine correspond à 8-10 mg de fer de réserve.

La ferritinémie normale est (DOROSZ, 1994) :

- . 60 à 300 $\mu\text{g/l}$ chez l'homme
- . 30 à 150 $\mu\text{g/l}$ chez la femme
- . 15 à 80 $\mu\text{g/l}$ chez l'enfant
- . 50 à 250 $\mu\text{g/l}$ chez le nouveau-né.

A tous les âges, une ferritinémie inférieure à 12 $\mu\text{g/l}$ est le signe que les réserves en fer de l'organisme sont épuisées. A l'inverse, une ferritinémie supérieure à 500 $\mu\text{g/l}$ est un signe d'hémochromatose.

Il existe plusieurs méthodes de dosage de la ferritine sérique.

La méthode la plus ancienne est immuno-radiométrique : elle utilise des anticorps antiferritine marqués. Ensuite, elle a été remplacée par la technique immuno-radiométrique à deux sites ("two sites IRMA"). Actuellement, ces deux techniques sont de sensibilité équivalente, depuis que les méthodes d'iodation de ferritine humaine sont fines.

La nouveauté la plus importante a été la méthode immuno-enzymatique ("enzyme linked immuno-assay" ou technique ELISA). Son principe est le même que la méthode IRMA à deux sites mais la ferritine est marquée avec une enzyme et non pas avec un isotope radioactif. Le problème du déclin de la radioactivité des isotopes obligeant à répéter fréquemment les iodations est ainsi évité et les risques liés aux manipulations des radio-isotopes aussi.

II - 1 - 2) Les indicateurs traduisant l'apport en fer à la moelle osseuse

II - 1 - 2) 1) Les indicateurs du transport sanguin du fer : fer sérique, capacité de fixation de la transferrine, coefficient de saturation de la transferrine et transferrine sérique

- La concentration en fer sérique ou sidérémie

C'est la quantité de fer présent dans le plasma, fixé sur la transferrine circulante, sa protéine de transport spécifique.

Ce fer du plasma provient en majorité du catabolisme du système réticulo-endothélial, tandis que la majorité de celui qui quitte le plasma est prélevé au niveau de la moelle osseuse.

Le fer plasmatique a les valeurs suivantes :

- . comprises entre 11 et 34 $\mu\text{mol/l}$ (ou 0,6 et 1,9 mg/l) chez l'homme
- . environ 18 $\mu\text{mol/l}$ (ou 1,0 mg/l) chez la femme
- . 36 $\mu\text{mol/l}$ (ou 2,0 mg/l) chez le nouveau-né, valeur qui chute jusqu'à 11 $\mu\text{mol/l}$ (ou 0,6 mg/l) à 6 mois.

- La concentration en transferrine

Elle est généralement estimée en déterminant la capacité totale de fixation du fer dans le plasma, puisque la transferrine est la seule protéine ayant une haute affinité pour le fer.

La capacité totale de fixation du fer a les valeurs suivantes :

- . 56 à 64 $\mu\text{mol/l}$.

- Le coefficient de saturation de la transferrine

C'est le rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation du fer.

Il a les valeurs suivantes :

- . 0,3 à 0,4 chez l'adulte
- . 0,15 à 0,2 chez le nourrisson et en fin de grossesse.

- Le dosage direct de la transferrine sérique

Il peut avoir un double intérêt :

- apprécier la capacité de synthèse du foie, en rapport avec les réserves de fer de l'organisme.
- calculer de façon plus correcte la capacité totale de fixation et le coefficient de saturation de la transferrine.

On utilisera le fait que chaque molécule de transferrine est capable de transporter deux atomes de fer.

La transferrine a une concentration sérique de 2 à 4 g/l.

- Techniques de dosage

- Techniques de dosage du fer sérique

Les méthodes de mesure de la concentration du fer sérique considérées comme les plus précises sont celles qui comprennent une phase de déprotéinisation. Dans un premier temps, le sérum est acidifié pour dissocier le fer du complexe fer-transferrine. Le fer est ensuite réduit. Les protéines plasmatiques sont précipitées et éliminées par centrifugation. Finalement, une substance chromogène du fer est ajoutée au surnageant et la concentration de fer est déterminée généralement par colorimétrie.

Ces méthodes peuvent également être adaptées à la spectrométrie d'absorption de masse.

Les méthodes avec déprotéinisation diffèrent les unes des autres essentiellement par les techniques de libération du fer de la transferrine.

- Techniques de mesure de la capacité de transport du fer

Les méthodes les plus utilisées sont celles dans lesquelles le fer est ajouté en excès par rapport à la capacité de fixation de la transferrine. Le fer libre (non lié à la transferrine) est ensuite éliminé physiquement de l'échantillon avant l'analyse, par complexation à une substance insoluble, et centrifugation.

La capacité totale de transport du fer (qui correspond à la somme du fer endogène déjà lié et du fer additionnel qui pourrait être spécifiquement lié) peut être déterminée par colorimétrie. On utilise un isotope du fer d'activité spécifique connue pour la saturation initiale de la transferrine du plasma (ou sérum). La quantité de fer pouvant être fixée par la transferrine non saturée peut être mesurée directement à partir de la quantité de radioactivité retenue dans le surnageant, après élimination du fer libre adsorbé sur la substance insoluble.

- Technique de dosage de la transferrine : la transferrine est mesurée avec précision par néphélométrie ou turbidimétrie.

II - 1 - 2) La protoporphyrine érythrocytaire

Lorsque l'apport en fer au niveau des précurseurs des érythrocytes est insuffisant, la synthèse de l'hème est perturbée. Il en résulte une accumulation de protoporphyrine dans les globules rouges circulants. Cette augmentation ne se voit qu'après quelques semaines de manque d'apport en fer.

Un taux de protoporphyrine supérieur à 3 µg/g d'hémoglobine indique un apport suboptimal en fer à la moelle osseuse.

Ce dosage est intéressant parce que les méthodes de mesure décrites depuis quelques années sont simples et rapides.

Deux techniques de dosage sont utilisées :

- La méthode d'extraction est la méthode de référence, mais elle est complexe. Elle consiste à extraire, à partir de sang total, la protoporphyrine du complexe zinc par l'acide éthyl-acétate-acétique. La protoporphyrine érythrocytaire totale est ensuite ré-extraite de l'acide éthyl-acétate-acétique par l'acide chlorhydrique. La lecture se fait sur spectrofluoromètre.

- La deuxième méthode, par hématofluorométrie, est plus simple et plus rapide, et elle ne consomme pas de réactif et fournit un résultat immédiat.

Son principe repose sur le fait que les composés porphyriniques sont fluorescents dans la portion rouge du spectre lumineux, quand ils sont excités par une source lumineuse à une longueur d'onde correspondant à leur absorption maximale. L'intensité de fluorescence est proportionnelle à la concentration de porphyrine dans l'échantillon de sang total. Les hématofluoromètres, matériel peu encombrant, sont prévus spécialement pour la mesure de zinc-protoporphyrine. L'instrument est calibré pour lire la quantité totale de protoporphyrine érythrocytaire compte tenu que la zinc-protoporphyrine est supposée représenter environ 95 % du total de la protoporphyrine érythrocytaire.

II - 1 - 3) Les indicateurs de l'anémie

Les deux indicateurs : hémoglobine et hématocrite, sont le signe d'un stade avancé de la carence en fer.

II - 1 - 3) 1) L'hémoglobine circulante

L'anémie est définie habituellement quand l'hémoglobine se situe en dessous d'un certain seuil variant selon l'âge, le sexe, certaines circonstances physiologiques. Ces valeurs seuils sont fixées par différents organismes.

Les valeurs normales sont (DOROSZ, 1994):

- . 13-18 g/100 ml (ou 8-11,16 mmol/l dans le Système International) chez l'homme
- . 12-16 g/100 ml (ou 7,44-9,92 mmol/l) chez la femme
- . 14-20 g/100 ml (ou 8,68-12,4 mmol/l) chez le nouveau-né.

Technique de dosage :

La méthode considérée la plus fiable mesure l'hémoglobine par photométrie après conversion en cyanméthémoglobine. Elle a l'avantage de doser toutes les formes d'hémoglobines circulantes (sauf la sulfhémoglobine) et elle ne nécessite qu'une dilution avec un réactif.

II - 1 - 3) 2) L'hématocrite

L'hématocrite est le pourcentage de volume occupé par les hématies par rapport au volume du sang total.

Il est exprimé sous forme d'une fraction décimale ou d'un pourcentage.

Les valeurs normales sont (DOROSZ, 1994):

- . 40 à 54 % (ou 0,4 à 0,54) chez l'homme
- . 38 à 47 % (ou 0,38 à 0,47) chez la femme
- . 44 à 62 % (ou 0,44 à 0,62) chez le nouveau-né

Technique de mesure : par une microméthode, on ne prélève que 50 ml de sang veineux, dans un tube capillaire hépariné, puis centrifugé pendant environ 5 minutes.

II - 1 - 2) 3) Les indices globulaires

La morphologie des globules rouges donne des informations sur la sévérité et l'étiologie de l'anémie. Les deux indices les plus utiles pour caractériser cette morphologie sont la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ou CCMH et le volume globulaire moyen ou VGM.

- La CCMH est le rapport entre le taux d'hémoglobine et l'hématocrite. Sa valeur normale est : 32-36 % (ou 19-22,8 mmol/l dans le Système International).

- Le VGM est le rapport entre l'hématocrite et le nombre de globules rouges. Sa valeur normale est : 85-95 μm^3 (ou fl dans le SI).

Associées à un taux d'hémoglobine diminué, une microcytose (VGM < 75 μm^3 chez l'adulte) et une hypochromie (CCMH < 27 % chez l'adulte) impliquent l'existence d'une érythropoïèse insuffisante.

II - 1 - 4) **Les tests d'évaluation du statut en fer en pratique**

Actuellement, les dosages de la ferritine, de la transferrine, du fer sérique, de la protoporphyrine érythrocytaire, de l'hémoglobine, et la détermination de l'hématocrite peuvent être réalisées par des microméthodes. L'ensemble de ces dosages peut être fait avec une quantité de sang totale inférieure à 500 μl . Les prélèvements de sang peuvent être pratiqués sur les capillaires sanguins au niveau du bout du doigt ou du talon, notamment chez le nourrisson.

II - 2 - QUALITÉS DES INDICATEURS D'ÉVALUATION DU STATUT EN FER

D'un point de vue épidémiologique, l'utilisation de ces différents indicateurs biologiques dépend de leurs critères de qualité qui sont : la sensibilité, la spécificité et la variabilité.

Pour que chaque indicateur biologique du statut en fer donne un résultat totalement fiable, il faudrait que chacun d'eux ait la plus haute sensibilité, la plus haute spécificité et la plus faible variabilité.

II - 2 - 1) Sensibilité des indicateurs biologiques

La sensibilité d'un indicateur de la carence en fer peut être définie par la probabilité qu'un sujet carencé en fer puisse être identifié comme tel lors du dosage de cet indicateur biologique. On peut distinguer deux niveaux de sensibilité pour les indicateurs de la carence en fer : la " sensibilité diagnostique " et la " sensibilité biochimique ".

- En ce qui concerne la sensibilité diagnostique, il faut savoir qu'une diminution du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite correspond à un stade évolué de la carence. Ces deux indicateurs biologiques traduisent donc un stade avancé dans le déficit en fer et peuvent être considérés comme ayant une faible sensibilité sur le plan diagnostique. Ils sont moins sensibles que les tests qui traduisent l'adéquation de l'apport de fer à la moelle osseuse : le fer sérique, la protoporphyrine érythrocytaire, la capacité de fixation de la transferrine, qui sont eux-mêmes moins sensibles que les tests évaluant la taille des réserves en fer : la ferritine sérique. En effet, la ferritine sérique révèle l'inadéquation des apports en fer par rapport aux besoins, elle apparaît donc comme l'indicateur le plus sensible pour évaluer le statut en fer d'une population (HERCBERG et coll., 1991).

- Il faut aussi prendre en considération la sensibilité biochimique qui correspond pour chaque indicateur, à la capacité de refléter le stade de la carence en fer qu'il est censé représenter.

Dans certains cas, cette sensibilité peut être réduite et ceci peut faire perdre la signification du test pratiqué. En effet, diverses circonstances, notamment le cas de certaines pathologies ou la prise de certains médicaments, peuvent créer des **faux négatifs**.

TABLEAU IX selon HERCBERG et coll. (1991)

Dans de telles conditions, l'utilisation de ces tests tend à sous-estimer la prévalence de la déficience en fer dans les enquêtes épidémiologiques.

TABLEAU IX selon HERCBERG et coll. (1991)
Facteurs de confusion susceptibles d'interférer avec la signification des paramètres d'évaluation du statut martial

	Faux négatifs (sujets carencés en fer mais non reconnus comme tels)	Faux positifs (sujets non carencés en fer mais non reconnus comme tels)
Ferritine sérique	Syndromes inflammatoires, infections Pathologies hépatiques Pathologies malignes Leucémies aiguës Maladie de Hodgkin Arthrite rhumatoïde Thalassémie majeure	
Fer sérique	Alcoolisme chronique Contraception orale Déficiences en folates et vitamine B12 Hémoglobinopathies avec hémolyse Hépatite virale Leucémie aiguë Carence en pyridoxine	Syndromes inflammatoires, infections Carence en acide ascorbique Pathologies malignes Arthrite rhumatoïde État de choc, infarctus du myocarde Traumatisme physique
Capacité de fixation de la transferrine	Malnutrition protéique Infections chroniques Cirrhose alcoolique Pathologies malignes Syndromes néphrotiques Entéropathies	Contraception orale Grossesse Hépatite virale
Protoporphyrine érythrocytaire		Syndromes inflammatoires, infections Intoxication par le plomb Porphyrinies
Volume globulaire moyen	Carence en folate et vitamine B12	Thalassémie mineure Maladies chroniques
Hémoglobine		Carence en folates et vitamine B12 Hémoglobinopathies Parasitoses (paludisme) Infections chroniques

II - 2 - 2) Spécificité des indicateurs de la carence en fer

La spécificité d'un indicateur de la carence en fer peut être définie par sa capacité à ce qu'un sujet carencé en fer ne soit pas reconnu comme tel. Certains facteurs confondants peuvent modifier la signification d'indicateurs biologiques et être responsables de **faux positifs**.

TABLEAU IX selon HERCBERG et coll. (1991)

Il en résulte une surestimation de la prévalence de la carence en fer.

L'existence de facteurs confondants pathologiques et/ou thérapeutiques peut être plus ou moins suspectée dans une population donnée et prise en compte pour le choix des tests et l'interprétation des résultats.

Mais un facteur majeur intervient également à côté de la sensibilité et de la spécificité, c'est la variabilité du test qui est beaucoup plus difficile à éviter.

II - 2 - 3) Variabilité des indicateurs de la carence en fer

La variabilité totale d'un test résulte de la combinaison de sa variabilité analytique et de sa variabilité biologique.

II - 2 - 3) 1) La variabilité analytique

Elle est liée à la méthode de mesure ; elle est elle-même divisée en variabilité instrumentale et pré-instrumentale.

• La variabilité instrumentale peut être estimée pour la plupart des mesures de laboratoire en déterminant :

- sur une courte période, la reproductibilité inter-dosage : on effectue de multiples analyses sur un même échantillon répétées dans une journée.
- sur une longue période, la variabilité d'un jour à l'autre : on effectue de multiples analyses d'un même échantillon sur une séquence de plusieurs jours.

L'hémoglobine, l'hématocrite et le VGM ont une faible variabilité analytique instrumentale (1 à 3 %). L'erreur instrumentale a été considérablement réduite grâce à l'utilisation de compteurs électroniques.

Le dosage du fer sérique a une variabilité instrumentale importante du fait des risques de contamination au cours du dosage. L'erreur est de l'ordre de 9 % avec les techniques manuelles, mais beaucoup plus réduite avec des équipements électroniques. Pour le dosage de la transferrine, on peut de la même façon réduire l'erreur de 5 à 6 % avec l'automatisation.

Pour la protoporphyrine érythrocytaire, l'erreur instrumentale est de 1,5 à 2,5 % avec les techniques à l'hématofluoromètre et de 5 % avec les techniques d'extraction (HERCBERG, 1988).

La variabilité instrumentale est de 3,5 % pour la ferritine sérique entre des dosages réalisés le même jour, et le double pour la comparaison des dosages d'un jour à l'autre et ce, quelles que soit la méthode utilisée (ELISA, IRMA, RIA).

- La variabilité pré-instrumentale est liée à ce qui précède la dosage lui-même. Les causes sont multiples, notamment dans la technique de prélèvement : bras gauche ou droit, utilisation d'un garrot, position du sujet prélevé, activité physique avant le prélèvement...

L'importance de cette variabilité est peu connue ; elle peut de toute façon être réduite en standardisant, aussi bien que possible, les techniques et les conditions de prélèvement.

II - 2 - 3) 2) La variabilité biologique

Elle est liée à l'individu et elle est elle-même divisée en variabilité intra- et inter-individuelle.

- La variabilité intra-individuelle correspond à la variabilité naturellement observée pour un même individu à travers une certaine période de temps.

Elle inclut donc les différents rythmes biologiques (diurnes, menstruels...) Elle peut être évaluée pour un indicateur biochimique en réalisant plusieurs dosages sur des prélèvements répétés dans le temps chez une même personne. Il est possible de tester la variabilité intra-individuelle sur une courte période (un jour, d'un jour à l'autre, d'une semaine à l'autre) ou sur une longue période.

La variabilité intra-individuelle pour l'hémoglobine et l'hématocrite sur une courte période de temps est, pour des sujets en bonne santé, équivalente à la variabilité analytique (1 à 3 %).

Pour le fer sérique, il y a une variation circadienne de 13 à 20 %. Même lorsque le sang est collecté chez le même sujet à la même heure, d'un jour à l'autre, la variation peut aller jusqu'à 30 %.

La capacité de fixation de la transferrine a une variabilité intra-individuelle plus faible que celle du fer sérique et reste proche de l'erreur analytique.

Les mesures de la protoporphyrine érythrocytaire par hématofluoromètre révèlent une variabilité d'un jour à l'autre inférieure à celle observée par les méthodes d'extraction.

La variabilité intra-individuelle de la ferritine sérique est de 6 à 10 % pour la variation circadienne et inférieure à 15 % pour la variation d'un jour à l'autre.

- La variation inter-individuelle est la variabilité observée entre les individus dans une population donnée.

Elle pose un problème majeur pour comprendre la signification des tests biologiques d'évaluation du statut en fer des individus et des populations.

En effet, la séparation entre les distributions des valeurs des paramètres biologiques des sujets carencés et non carencés en fer n'est pas évidente. Il existe un chevauchement dans la distribution des valeurs entre les sujets considérés comme normaux et ceux considérés comme carencés ; c'est le cas notamment pour l'hémoglobine. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit l'anémie par une valeur et cela entraîne de nombreux cas de faux positifs et faux négatifs.

II - 3 - COMMENT DÉFINIR LA CARENCE EN FER ?

La méthode la plus simple et la plus classique pour définir la carence en fer serait basée sur l'existence d'un paramètre anormal du statut en fer. Le dosage de l'hémoglobine permet théoriquement de définir l'anémie ferriprive ; le coefficient de saturation de la transferrine ou la protoporphyrine érythrocytaire, le stade de déficience de l'érythropoïèse ; et la ferritine sérique, la déplétion des réserves en fer.

Il y a une limitation dans cette approche du fait du manque de spécificité et de sensibilité de chacun des tests classiquement utilisés. En effet, une concentration abaissée en hémoglobine n'est pas spécifique d'une carence en fer. Elle peut être due à d'autres facteurs d'origine nutritionnelle (carence en folate ou en vitamine B12) ou d'autre origine (inflammatoire, parasitaire, hémoglobinopathies...).

Outre son manque de spécificité, l'anémie, même d'origine ferriprive, ne constitue qu'un stade avancé de la carence en fer. Elle traduit la sévérité de la carence en fer. De plus, compte tenu du chevauchement des distributions des valeurs biologiques observées dans les populations anémiques et non anémiques, il est difficile de définir clairement la limite de la normalité de l'hémoglobinémie ; cela limite donc l'utilisation du dosage l'hémoglobine.

Le risque de faux positifs et de faux négatifs lié à l'absence de spécificité et à la probable superposition des distributions des valeurs correspondant aux populations anémiques et non anémiques se pose également pour chacun des paramètres d'évaluation du statut en fer.

Aucun paramètre ne permet à lui seul d'assurer un diagnostic certain du stade de la carence qu'il est censé représenter.

Les facteurs infectieux et inflammatoires constituent des facteurs confondants majeurs, notamment dans les études réalisées en pays en voie de développement, ainsi que dans les études portant sur les jeunes enfants et les sujets âgés.

Un taux d'hémoglobine, de fer sérique ou un coefficient de saturation de la transferrine abaissé ne permet pas, s'il est observé isolément, d'affirmer la carence en fer. Il en est de même avec une concentration de protoporphyrine élevée. Pour la ferritine sérique, si une valeur élevée n'exclut pas une déficience en fer, une concentration effondrée permet, par contre, d'affirmer l'absence de réserve

en fer. Ce test est particulièrement utile, même à titre isolé, pour les populations où les facteurs confondants sont moins répandus, ce qui est habituellement le cas dans les populations adultes des pays industrialisés.

La plupart des inconvénients liés à l'utilisation d'un seul indicateur d'évaluation du statut en fer peuvent être évités en utilisant une combinaison de ceux-ci (au moins deux indicateurs indépendants) (HERCBERG, 1991).

Dans une étude réalisée aux Etats-Unis, la prévalence d'anémie parmi les sujets présentant un seul indicateur d'évaluation du statut en fer anormal (ferritine sérique ou protoporphyrine érythrocytaire ou coefficient de saturation de la transferrine) était de 10,9 %, alors que la prévalence d'anémie dans l'ensemble de la population n'était que de 8,3 %. Lorsque deux paramètres étaient anormaux, la prévalence de l'anémie s'élevait à 28 %, et quand les trois paramètres étaient anormaux, la prévalence était de 63 %.

Cette constatation met en évidence que des anomalies dans deux ou trois indicateurs du statut en fer sont plus fréquemment associés à des états de carence en fer sévères que lorsqu'il n'existe qu'un seul paramètre anormal (COOK et MONSEN, 1976).

La combinaison de plusieurs indicateurs permet d'étudier le statut en fer d'une population, c'est-à-dire la distribution des estimations quantitatives des réserves en fer des individus. L'avantage de cette approche repose sur le fait qu'elle ne nécessite pas une définition a priori de la carence en fer.

II - 4 - L'ANÉMIE ET L'ANÉMIE PAR CARENCE MARTIALE EN PARTICULIER

L'anémie est une affection caractérisée par une diminution du nombre de globules rouges, du volume érythrocytaire et de la concentration d'hémoglobine dans le sang. Elle constitue la cause la plus fréquente des maladies du sang (LONGPRE, 1994).

II - 4 - 1) Diagnostic de l'anémie

Il repose sur l'hémogramme. L'anémie se définit par la baisse du taux d'hémoglobine en dessous de la normale.

Il y a anémie lorsque :

. d'après l'OMS (1968), un individu vivant au niveau de la mer, a un taux d'hémoglobine inférieur à :

- 13 g/dl chez l'homme
- 11,5 g/dl chez la femme
- 10,5 g/dl chez la femme enceinte
- 13 g/dl chez le nouveau-né.

Ces valeurs limites sont plus élevées chez un individu vivant en altitude.

. et l'hématocrite est inférieure à 41 % chez l'homme et à 37 % chez la femme (BRETON-GORIUS et coll., 1992).

En conditions normales, le volume érythrocytaire et la concentration en hémoglobine demeurent stables, l'équilibre entre la production des globules rouges et leur destruction étant assuré par des mécanismes régulateurs. L'anémie résulte de la rupture de cet équilibre fragile.

II - 4 - 2) Signes cliniques de l'anémie

Les signes cliniques traduisent l'hypoxie tissulaire ou sont secondaires aux mécanismes d'adaptation, surtout cardiovasculaires. Ils peuvent être plus ou moins visibles selon la profondeur de l'anémie et selon sa rapidité d'installation.

On note les symptômes suivants :

- signes neurosensoriels (peu spécifiques) : bourdonnements d'oreilles, vertiges, céphalées.
- signes cardio-respiratoires : dyspnées d'effort, palpitations, souffles cardiaques
- fatigabilité et asthénie modérée
- perte de la libido.

Il y a également les signes suivants :

- congestion pulmonaire
- distension jugulaire
- hépatomégalie
- œdème malléolaire
- pâleur de la peau et des muqueuses, notamment au niveau des conjonctives, de la muqueuse sous-unguéale et de la face inférieure de la langue.

Plus tardivement, on peut observer un œdème papillaire et, dans les cas extrêmes, le coma.

II - D - 3) Classification des anémies

L'analyse des constantes biologiques érythrocytaires (TABLEAU X d'après BENBOUBKER et coll., 1994) permettent une classification pratique des anémies (TABLEAU XI d'après BENBOUBKER et coll., 1994), à partir d'un mécanisme physiopathologique (TABLEAU XII d'après BENBOUBKER et coll., 1994).

TABLEAU X d'après BENBOUBKER et coll. (1994)

Données biologiques utiles au diagnostic d'anémie
1. Constantes érythrocytaires On mesure : <ul style="list-style-type: none">• Volume globulaire moyen : $VGM = \frac{\text{hématocrite (L/L)}}{\text{nbre de GR } (10^{12}/L)} = \text{fentolitre (fl) (N = 80-105)}$• Teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine : $TCMH = \frac{\text{hémoglobine (g/L)}}{\text{nbre de GR } (10^{12}/L)} = \text{picogramme (pg) (N = 29,5 \pm 2,5)}$• Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine : $CCMH = \frac{\text{hémoglobine (g/L)}}{\text{hématocrite (L/L)}} = \text{grammes/litre (g/L) (N = 0,31-0,35)}$
2. Numération des réticulocytes
3. Frottis sanguin Il étudie la morphologie des hématies. On recherche essentiellement : <ul style="list-style-type: none">• Les anomalies de la forme des GR<ul style="list-style-type: none">- sphérocytes (microsphérocytose héréditaire, hémolyse immunologique)- cellules-cibles (thalassémie, hémoglobinopathies)- cellules en faucille (hémoglobine S : cela n'est en pratique vu qu'après privation en oxygène)- schizocytes (hémolyses mécaniques)- hématies en larme (myélofibrose, avec d'autres anomalies)• Inclusions érythrocytaires<ul style="list-style-type: none">- corps de Jolly (dysérythropoïèse, splénectomie chirurgicale ou fonctionnelle)- granulations basophiles (saturnisme)- corps de Heinz mécanisme toxique : en particulier sur hémoglobine instable (enzymopathie, hémoglobinopathies)
4. Examens de la moelle osseuse <ul style="list-style-type: none">• Myélogramme : il donne des renseignements sur la richesse de la moelle, l'importance respective des différentes lignées et sur la morphologie des cellules (mégalo-blastose, dysérythropoïèse, cellules malignes...)• Biopsie ostéoméduillaire : elle est justifiée lorsque la moelle est pauvre et toutes les fois qu'on soupçonne une myélofibrose ou une métastase médullaire).

Classification des anémies

TABLEAU XI d'après BENBOUBKER (1994)
Classification des anémies

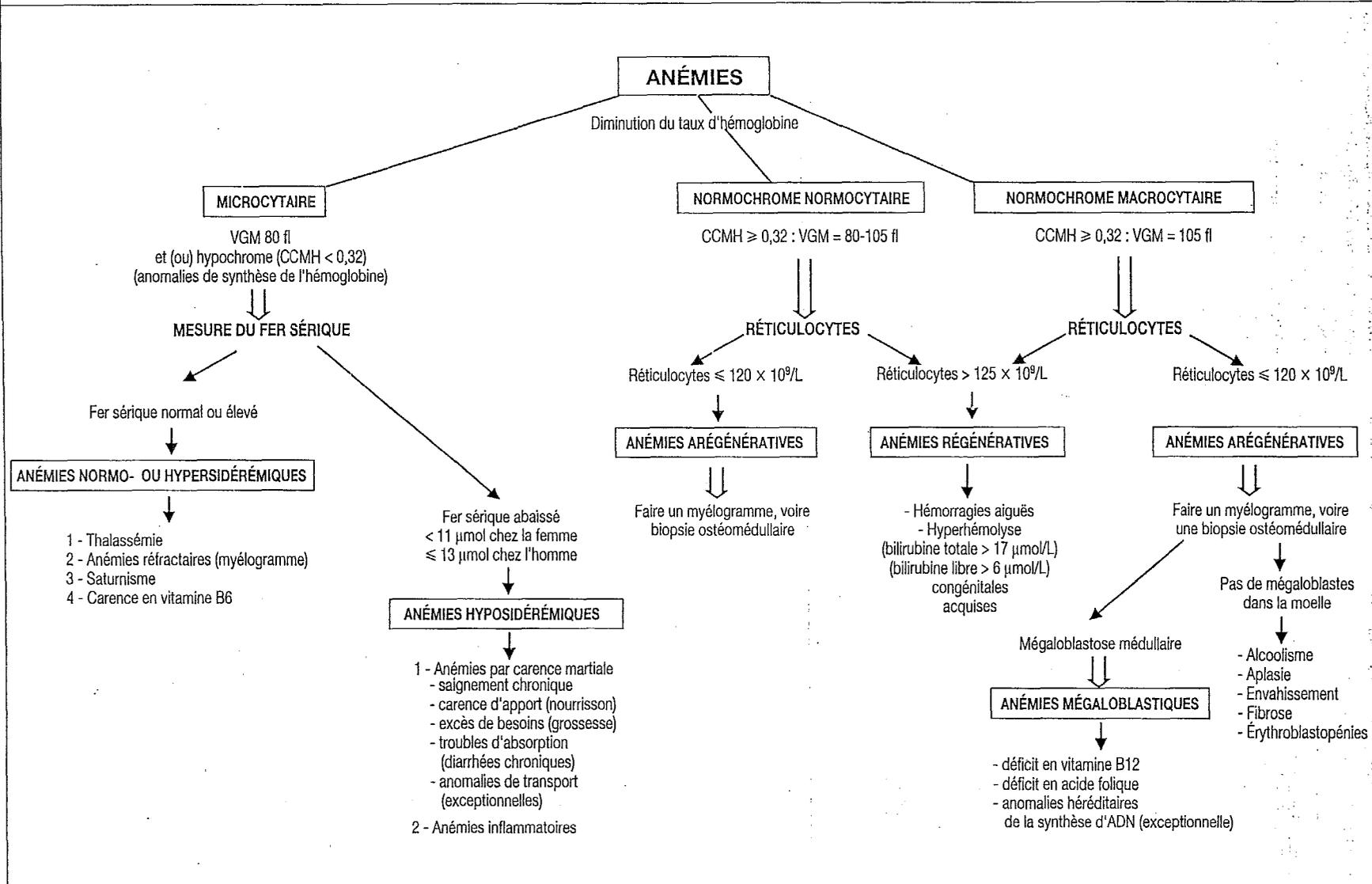


TABLEAU XII d'après BENBOUBKER (1994)

L'hématie qui transporte l'hémoglobine a une durée de vie moyenne de 120 jours. Chez le sujet normal, la production et la destruction physiologiques quotidiennes sont en équilibre. Une anémie ne peut donc survenir que par la rupture de cet équilibre soit par augmentation de la destruction, soit par diminution de la production.

Du point de vue physiopathologique, on peut donc classer les anémies en 2 groupes :

1. Anémies centrales, arégénératives

Par insuffisance de production médullaire, la baisse ou la non-augmentation du taux de réticulocytes ($< 120 \times 10^9/L$) en est le témoin. Elle peut être :

– quantitative par absence de cellules-souches ou de leurs facteurs de croissance

– qualitative par défaut des cellules-souches (dysmyélopoïèse) ou absence de substrats indispensables à une bonne érythropoïèse (fer, vitamine B12, acide folique, vitamine B6, vitamine C, vitamine E, vitamine B2, cuivre, cobalt, zinc, hormones androgènes et thyroïdiennes).

2. Anémies périphériques régénératives

Elles sont liées au raccourcissement du temps de vie des hématies dans le compartiment circulatoire par :

• *fuite massive hors de la circulation* : hémorragie aiguë

• *hyperhémolyse pathologique* :

– corpusculaires : par anomalie de la membrane, de l'hémoglobine ou des enzymes érythrocytaires (généralement congénitales sauf l'hémoglobinurie paroxystique nocturne)

– extracorporelles : acquises (tableau V)

• Anémies macrocytaires

Non régénératives, elles sont liées à des anomalies acquises de synthèse de l'ADN et définies par un VGM > 105 fl. La majorité de ces anémies sont secondaires à une carence vitaminique (acide folique ou vitamine B12) ou liées à un défaut enzymatique sur la synthèse de l'ADN.

• Anémies normochromes normocytaires arégénératives

Il peut s'agir soit d'une insuffisance médullaire avec pancytopénie, soit d'une anémie isolée correspondant à une érythroblastopénie aiguë ou chronique.

• Anémies normocytaires normochromes régénératives

Définies par une réticulose $> 125.10^9/l$, s'il n'y a pas une hémorragie digestive, il s'agit d'une anémie hémolytique.

- Anémies microcytaires

Caractérisées par un VGM < 80 fl, elles résultent :

- soit d'une anomalie congénitale ou acquise de l'hémoglobinosynthèse, avec défaut d'utilisation du fer et il y a normo- ou hypersidérémie. C'est le cas de la β -thalassémie notamment.
- soit d'une indisponibilité du fer pour l'hémoglobine et s'accompagnent d'une hyposidérémie. C'est le cas de l'anémie inflammatoire et de l'anémie ferriprive.

II - 4 - 4) L'anémie ferriprive ou anémie par carence martiale

II - 4 - 4) 1) Physiopathologie de l'anémie ferriprive

L'érythropoïèse normale (processus de fabrication des érythrocytes) dépend de deux phénomènes :

- la mitose des érythroblastes (précurseurs des érythrocytes)
- la synthèse de l'hémoglobine, nécessitant la présence de fer.

L'arrêt des mitoses apparaît quand la concentration d'hémoglobine atteint 20 % dans l'érythroblaste.

La carence en fer retarde la survenue de ce seuil et augmente donc le nombre de mitoses. A chaque mitose, le volume des érythroblastes diminue : c'est ce qui explique que les anémies par carence martiale soient microcytaires. Compte tenu de la déficience de synthèse de l'hémoglobine, sa concentration finale dans l'érythrocyte sera inférieure à la normale, ce qui explique que les anémies par carence martiale soient hypochromes. Plus le défaut de synthèse de l'hémoglobine est grand, plus le taux "d'avortement intra-médullaire" des érythroblastes augmente, diminuant la production des réticulocytes (cellules donnant les érythrocytes) : c'est une anémie non régénérative.

D'autre part, le fer est transporté dans le sang par la transferrine, protéine synthétisée par le foie. En cas de carence en fer, le foie augmente la production de transferrine, donc la capacité totale de fixation de la transferrine va augmenter.

C'est une anémie qui s'installe lentement, en plusieurs mois : cela explique qu'elle soit longtemps bien tolérée.

Elle constitue le dernier des trois stades de la physiopathologie de la carence en fer.

En effet, l'état carenciel évolue selon trois états de gravité croissante (BRETON-GORJUS et coll., 1992):

- Stade 1 :

Il y a une diminution du fer de réserve ou déplétion martiale.

Ce stade n'entraîne aucune modification du stock de fer hémoglobinique et il n'y a pas de modification quantitative ou qualitative des hématies. Seules témoignent de la diminution du fer de réserve l'hypoferritinémie, l'augmentation de la transferrinémie, le taux de renouvellement plasmatique du fer et de l'absorption digestive de celui-ci.

- Stade 2 :

La disparition du fer de réserve induit un état d'érythropoïèse ferriprive.

Le manque d'hémoglobine dans les hématies est encore peu marqué. Le signe le plus précoce est l'accumulation de protoporphyrine IX intra-érythrocytaire. Il y a aussi une diminution du coefficient de saturation de la transferrine, du fer sérique et l'augmentation franche du taux de transferrinémie.

- Stade 3 :

C'est l'installation d'une anémie hypochrome hyposidérémique.

Elle est l'aboutissement des étapes précédentes, sous réserve qu'elles se prolongent. Il y a hypochromie, microcytose et diminution du VGM. L'érythropoïèse est inefficace.

II - 4 - 4) 2) Signes biologiques de l'anémie ferriprive

En plus de la baisse du taux d'hémoglobine commune à toutes les anémies, on retrouve pour l'anémie par carence martiale :

- une microcytose érythrocytaire : VGM < 80 fl
- une hypochromie : CCMH < 32
- un fer sérique bas : fer < 8,8 $\mu\text{mol/l}$
- une ferritinémie basse : < 20 $\mu\text{g/l}$
- une transferrine haute : > 3,8 g/l
- la capacité totale de fixation de la transferrine haute : > 65 $\mu\text{mol/l}$
- le coefficient de saturation de la transferrine bas : < 15 % voire 10 %.

II - 4 - 4) 3) Signes cliniques de l'anémie ferriprive

Les symptômes et les signes majeurs de l'anémie par carence martiale sont les mêmes que ceux des autres anémies.

Cependant, le fer est indispensable à certaines enzymes, notamment au niveau de la peau et des muqueuses, donc une carence en fer peut s'accompagner de changements se traduisant par (LONGPRE, 1994) :

- la glossite atrophique de Hunter : la langue est lisse et douloureuse, les papilles linguales sont atrophiées.
- la perlèche ou rhagade caractérisée par des commissures labiales fissurées et sèches.
- la koïlonychie : les ongles sont fins, friables et concaves.
- une gastrite atrophique avec des lésions plus ou moins graves, dont on ne sait pas si elle précède ou fait suite à la carence.
- l'œsophagite avec dysphagie, résulte d'un épaissement pseudo-membranaire de l'œsophage et de l'hypopharynx.
- une diminution des performances musculaires, due à une diminution des activités enzymatiques de phosphorégulation oxydative associée à la carence martiale.
- autres anomalies métaboliques : diminution de l'activité de la monoamine oxydase qui serait responsable d'une baisse des performances cérébrales ; diminution de la conversion de la Thyroxine (T4) en Triiodothyronine (T3), expliquant la mauvaise résistance à l'hypothermie de l'homme hyposidérémique.

Ce tableau clinique d'anémie n'est cependant pas spécifique, mais on peut dire que les trois manifestations les plus révélatrices sont habituellement dyspnée d'effort, pâleur, et asthénie.

II - 4 - 4) Etiologies de l'anémie ferriprive (BINET, 1995)

- Pertes excessives par hémorragies chroniques

Répétées et le plus souvent occultes, elles sont beaucoup plus fréquentes que les carences d'apport :

- pertes gynécologiques : règles abondantes, port d'un stérilet, fibrome utérin, polype utérin.
- pertes digestives : hernies hiatales, ulcères, cancers gastriques ou coliques, hémorroïdes ...
- autres : dons du sang trop rapprochés, hémosidérose pulmonaire idiopathique, auto-mutilations (syndrome de "L'asthénie de Ferjol"), épistaxis (maladie de Rendu-Osler), hémodialyse périodique ...

- Carences d'apport : dénutrition, régimes pauvres en fer

- Augmentation des besoins : grossesse, prématuré

- Troubles d'absorption

Ils sont rares et en général non isolés comme dans les gastrectomies, les maladies inflammatoires du tube digestif, les pancréatites chroniques. Ils peuvent également exister chez les buveurs de thé, et dans la géophagie (mangeurs d'argile en Afrique).

- Troubles du transport

La cause est une diminution du taux de transferrine, congénitale ou acquise (syndrome néphrotique, entéropathie exsudative).

II - 4 - 5) Traitement de l'anémie ferriprive

Le traitement a pour buts :

- la suppression de la cause de la carence martiale (traitement étiologique)
- la restauration du stock martial (traitement substitutif par le fer).

Les transfusions sanguines ne sont pas nécessaires, sauf en cas de menace vitale liée à l'anoxie en fonction de l'âge, de la symptomatologie clinique et des menaces liées à des antécédents de pathologies cardiaques.

Le traitement martial par voie intramusculaire n'est indiqué qu'en cas de malabsorption.

Les doses sont de 50 à 100 mg 2 fois par semaine, sans dépasser une dose totale de 2 g.

Le traitement substitutif habituel est donc donné par voie orale, sous forme de fer ferreux.

La dose est de :

- 200 à 300 mg/jour chez l'adulte
- 5 à 10 mg/kg/jour chez l'enfant.

Un traitement minimal de 3 mois est en général nécessaire ; il doit être poursuivi jusqu'à restauration des réserves de fer.

Les effets indésirables sont souvent digestifs (nausées, épigastralgies...) et une coloration noire des selles.

Il existe plusieurs spécialités pharmaceutiques à base de fer seul ou en association à d'autres oligoéléments et vitamines. Parmi celles à base de fer seul, 4 spécialités renferment de l'acide ascorbique, facilitant l'absorption digestive du fer. Elles ne sont par ailleurs pas toutes remboursées par la Sécurité Sociale.

Les principales spécialités utilisées sont dans le TABLEAU XIII suivant d'après BINET (1995).

Traitement martial per os : principaux médicaments utilisés

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Ascofer	GerdaSA	Ascorbate ferreux	Gélules	30 par flacon	33 mg/gélule	6 gélules/j	4,50 FF	65 %
Érythroton	Lipha Santé	Bétaïne ferreux	Comprimés	24 par boîte	15 mg/cp	13 cp/j	Prix libre	0 %
Ferrostrane	Parke-Davis	Ferédétate de sodium	Sirop	15 mL/flacon	34 mg/c. à c.	6 c. à c./j	3,77 FF	65 %
Fumafer	Labaz	Fumarate ferreux	Comprimés	100 par boîte	66 mg/cp	3 cp/j	0,55 FF	65 %
Inofer	Inogyne	Succinate ferreux	Comprimés	50 par étui	33 mg/cp	6 cp/j	4,56 FF	0 %
Fer UCB	UCB Pharma SA	Chlorure ferreux + acide ascorbique	Ampoules buvables de 5 mL	12 ampoules	50 mg/ampoules	4 amp./j	Prix libre	0 %
Fero-Grad LP	Abott France	Sulfate ferreux + acide ascorbique	Comprimés	30 par boîte	105 mg/cp	2 cp/j	1,29 FF	65 %
Tardyferon 80 mg	Robapharm	Sulfate ferreux + acide ascorbique	Comprimés	30 par boîte	80 mg/cp	2 à 3 cp/j	1,45 à 2,20 FF	65 %
Tot'Hema	Innotherma	Gluconate ferreux	Ampoules buvables	20 par boîte	50 mg/ampoule	4 amp/j	7,34 FF	35 %
1 Nom de spécialité		6 Fer métal (mg) par unité						
2 Laboratoire pharmaceutique		7 Posologie quotidienne pour 200 mg de fer métal par jour						
3 Forme chimique, association éventuelle		8 Coût du traitement journalier pour la prise de 200 mg/j de fer métal						
4 Type de présentation		9 Remboursement de la Sécurité sociale						
5 Conditionnement								

II - 4 - 6) L'anémie de la grossesse

Il faut distinguer une anémie "physiologique" d'une anémie pathologique pouvant survenir au cours de la grossesse (BRETON-GORIUS et coll., 1992).

En effet, il existe, au cours de la grossesse normale, une anémie, dite physiologique, d'hémodilution, secondaire aux variations indépendantes et inégales du volume globulaire et du volume plasmatique. Proportionnellement, l'élévation du volume plasmatique est plus importante que celle du volume globulaire, cela explique donc la baisse du taux d'hémoglobine au cours de la grossesse.

Il y a alors une anémie normochrome normocytaire et le taux d'hémoglobine est en général supérieur à 10,5 g/dl.

Si le taux d'hémoglobine est inférieur à 10,5 g/dl, ou s'il existe une anomalie du VGM, une hypochromie, ce sera une anémie vraie, pathologique (BRETON-GORIUS et coll., 1992). L'hypochromie et la microcytose orienteront le diagnostic vers une anémie par carence martiale.

TROISIÈME CHAPITRE

BESOINS ET APPORTS EN FER AU COURS DE LA GROSSESSE

Les femmes enceintes sont un des groupes les plus exposés au risque de carence en fer, et d'anémie, le stade ultime de la carence.

En effet, trois raisons expliquent ce risque plus élevé : au départ, les réserves en fer sont faibles chez beaucoup de femmes en âge de procréer ; de plus, la grossesse entraîne une augmentation des besoins en fer, car il y a augmentation de la masse globulaire ; enfin, il existerait un transfert martial de la mère vers le fœtus. Le risque de carence en fer chez la femme enceinte est donc lié à la difficulté de couvrir, par les apports alimentaires en fer, ces besoins en fer dûs à la gestation. (HERCBERG, 1986)

III - 1 - MODIFICATIONS PHYSIOLOGIQUES DU VOLUME SANGUIN

Le volume sanguin est la somme de la masse globulaire et du volume plasmatique.

III - 1 - 1) Le volume plasmatique

Le volume plasmatique augmente lentement de la 6^e semaine à la 24^e semaine, puis plus rapidement jusque vers 32-34 semaines où il atteint un maximum de 140 à 160 % du volume de départ (environ 2600 ml), soit un gain de 1250 ml en moyenne {HYTTEN et coll. (1963), HYTTEN et coll.(1985), PIRANI et coll. (1973)}.

Plusieurs études ont montré qu'il n'y a plus d'accroissement après la 34^e semaine {HYTTEN et coll. (1985) et WILLIAMS et coll. (1992)}.

Le mécanisme physiologique de cet accroissement reste inconnu. Deux hypothèses ont été émises.

- La première hypothèse met en jeu la formation de shunts artério-veineux placentaires induisant une augmentation du volume circulant {HYTTEN et coll. (1985) et WILLIAMS et coll. (1992)}.

- La deuxième implique des modifications hormonales gravidiques (LONGO, 1983), notamment de l'aldostérone et des œstrogènes (BRETON-GORIUS et coll, 1992).

Il semble exister une relation étroite entre l'augmentation du volume plasmatique et le poids et la taille du fœtus : un gros fœtus est fréquemment associé à une forte augmentation du volume plasmatique, alors qu'un fœtus de faible poids s'accompagnera d'une modification mineure du volume plasmatique (PIRANI et coll., 1973).

Par contre, il n'est pas corrélé au poids de départ de la mère, ni à son volume plasmatique de départ (HYTTEN et coll.,1963).

III - 1 - 2) Le volume globulaire

Le volume globulaire de départ est en moyenne de 1400 ml chez une femme non enceinte {HYTTEN et coll. (1985) et TAYLOR et coll. (1979)}.

Il a tendance à chuter au premier trimestre, pour ensuite augmenter linéairement jusqu'à l'accouchement. Cette variation répond à une demande accrue d'oxygène permettant de couvrir les besoins du fœtus.

Chez une femme enceinte en bonne santé et ne recevant pas de supplémentation en fer, le volume globulaire augmente de 180 à 250 ml (18 % d'accroissement). Par contre, si un apport de fer est assuré, cette augmentation peut atteindre 400 à 450 ml (30 % d'augmentation sur une base de masse globulaire de 1400 ml en moyenne chez une femme non parturiente) {HYTTEN et coll. (1985) et TAYLOR et coll. (1979)}.

Cette augmentation serait due à un accroissement de la production d'érythropoïétine dont le taux plasmatique augmente jusqu'à 25 %, et à la prolactine, qui aurait un effet synergique avec l'érythropoïétine (BRETON-GORIUS et coll., 1992).

III - 1 - 3) Le volume sanguin

Le volume sanguin total de 4000 ml chez une femme non gravide augmente jusqu'à 5500 ml en fin de grossesse.

Le volume plasmatique augmentant plus que le volume globulaire, il existe une hémodilution qui entraîne une chute de l'hématocrite et de façon moins nette, de l'hémoglobine.

TABLEAU XIV adapté de HYTTEN et coll., 1985 et WILLIAMS et coll., 1992

Volume plasmatique, globulaire total, et sanguin total, ainsi qu'hématocrite et hémoglobine durant la grossesse, en l'absence de supplémentation en fer

	Femme non gravide	Semaine de gestation		
		20	30	40
Volume plasmatique (ml)	2.600	3.150	3.750	3.850
Masse globulaire (ml)	1.400	1.450	1.550	1.650
Volume sanguin (ml)	4.000	4.600	5.300	5.500
Hématocrite corporel (%)	35,0	32,0	29,0	30,0
Hématocrite veineux (%)	39,8	36,4	33,0	34,1
Hémoglobine (g/dl)	12,9	11,6	12,1	12,9

III - 2 - DISTRIBUTION DU FER CHEZ LA FEMME ENCEINTE

Les besoins en fer pour la totalité de la grossesse sont répartis ainsi :

- l' accroissement de la masse érythrocytaire de la femme, qui débute dès la fin du premier trimestre de gestation, nécessite, au total, environ **500 mg** de fer ;
- la constitution et le développement des tissus du fœtus, pendant les deux derniers trimestres, demandent environ **290 mg** de fer qui sera stocké dans l'hémoglobine, le foie et la rate du fœtus ;
- et la formation du placenta nécessite environ **25 mg** de fer. (HERCBERG, 1986)

L'aménorrhée prolongée de plus ou moins 15 mois permet une économie de 250 à 500 mg de fer, qui est insuffisante pour combler les besoins engendrés par la grossesse.

De plus, il faut ajouter les pertes basales en fer habituelles de la femme : par la voie digestive, la sueur, les urines, qui représentent **240 mg** pour les neuf mois de gestation.

A cela s'ajoutent, fréquemment, des pertes en fer dues aux hémorragies du post-partum qui sont en moyenne de **250 mg**, voire plus si l'accouchement est difficile.

Au total, c'est donc **1055 mg** de fer qui sont nécessaires pour couvrir les besoins de la grossesse.

Cependant, on peut tenir compte de la récupération, après l'accouchement, du fer utilisé pour l'accroissement de la masse érythrocytaire maternelle, les hémorragies de l'accouchement et du post-partum, et les pertes "réelles" dues à la grossesse se chiffrent alors à 565 mg de fer (les déperditions physiologiques ne peuvent être mises au passif net de la grossesse, puisqu'elles existent habituellement en dehors de la gestation).

Ces besoins sont particulièrement concentrés sur le deuxième et le troisième trimestre, comme l'explique le TABLEAU XV selon HERCBERG (1986).

TABLEAU XV selon HERCBERG (1986)
Répartition des besoins en fer (mg) au cours de la grossesse

	1er trimestre	2e trimestre	3e trimestre	TOTAL	PASSIF NET
Augmentation de la masse érythrocytaire	-	250	250	500	-
Fer foetal	-	60	230	290	290
Fer du placenta	-	-	25	25	25
Hémorragies de l'accouchement et du post-partum	-	-	-	-	250
Déperditions physiologiques	80	80	80	240	-
TOTAL	80	390	585	1055	565

Schématiquement, les besoins en fer (exprimés en terme de fer réellement absorbé) au cours des trois trimestres de la grossesse peuvent être estimés à (HERCBERG, 1986):

- 80 mg pour le premier trimestre, soit 0,9 mg / jour
- 390 mg pour le deuxième trimestre, soit 4,1 mg / jour
- 585 mg pour le troisième trimestre, soit 6,2 mg / jour.

Ces besoins en fer doivent être comblés par l'apport alimentaire, et par le fer des réserves.

Pour évaluer les besoins en fer des femmes enceintes, l'état des réserves en fer au début de la grossesse est essentiel (HERCBERG, 1996).

Si elles sont optimales, c'est à dire de l'ordre de 500 mg de fer, ces réserves peuvent assurer la couverture de près de la moitié des besoins liés à l'augmentation de la masse érythrocytaire. Il ne reste à la femme enceinte qu'à trouver de façon exogène qu'un peu plus de 500 mg de fer, soit 2 à 2,5 mg de fer par jour.

Si les réserves sont faibles, voire nulles, l'apport alimentaire couvrira difficilement les besoins augmentés pendant la grossesse, qui seraient alors de 5 mg par jour.

Par conséquent, les besoins en fer varient du simple au double en fonction de l'état initial des réserves en fer.

III - 3- APPORTS ET STATUT ALIMENTAIRES EN FER

Pour combler ces besoins élevés en fer, la femme enceinte doit trouver dans son alimentation la quantité de fer nécessaire.

III - 3 - 1) Teneur en fer des aliments

Presque tous les aliments contiennent du fer. Les aliments les plus riches sont les légumes secs et les légumineuses, les abats, et à un moindre degré les viandes.

La teneur en fer des principaux aliments est exposée dans le TABLEAU XVI selon HERCBERG (1991)

II - 3 - 2) Statut en fer de l'individu

De nombreux travaux ont montré que la quantité de fer alimentaire absorbée ne dépend pas seulement de la teneur en fer des aliments, du type de fer et de la composition du repas, mais également de l'état des réserves en fer de l'organisme.

L'absorption du fer non hémique est augmentée en cas de diminution du stock de fer de l'organisme et réciproquement diminuée en cas de surcharge en fer {HALLBERG et coll. (1982), KUHN et coll. (1968), OLSZON et coll. (1978) et CHARLTON et coll. (1977)}.

Une forte corrélation négative existe entre le coefficient d'absorption en fer et le statut en fer de l'individu, quelles que soient les méthodes utilisées pour étudier ces réserves.

L'absorption d'une même dose de fer peut varier du simple au triple : le coefficient d'absorption est de 70-75% lorsque les réserves en fer sont inexistantes, de 40% environ pour des réserves faibles et de 20% lorsque les réserves sont normales.

On a remarqué chez la femme enceinte une augmentation de l'absorption du fer au fur et à mesure du déroulement de la grossesse parallèlement à l'épuisement progressif des réserves (APTE et coll., 1970).

C'est donc le statut en fer qui régle l'absorption intestinale du fer.

TABLEAU XVI selon HERCBERG (1991)
Teneur en fer des aliments (mg/100 g)

ALIMENTS	TENEUR EN FER mg/100 g	ALIMENTS	TENEUR EN FER mg/100 g
Sucre	0	Ananas	0,4
Pain blanc	0,4-0,8	Avocat	1,4
Blé(farine)	2,2-3,6	Fraise	0,7
Mais(farine)	3,0-3,4	Orange	0,1
		Raisin	0,8-2,1
Riz brun	0,5-2,0		
Riz blanc poli	0,3-2,0	Viande de mouton	1,5-2,5
		Viande de bœuf	2,9-5,6
Pomme de terre	0,8-1,1	Cœur de bœuf	4,0
Haricot	1,4-9,6	Poulet	1,5-2,3
Lentille	7,0	Foie-Abats	8,0-18,0
Pois chiche	11,2	Œuf de poule	2,0-2,6
Soja (farine)	6,0	Huitre	6,0-7,0
		Brochet	0,8
Carotte	0,7	Dorade	1,4
Epinard	1,7-4,4	Maquereau	1,2
Laitue	1,0	Sardine	1,3
Tomate	0,6	Sole	0,4
Courge	2,8		
Piment rouge	2,9	Lait de vache	0,03-0,05
		Lait maternel	0,07-0,15
		Beurre	0,2
		Chocolat	1,6-2,4
		Vin	5,0-25,0

III - 4 - APPORTS RECOMMANDES ET APPORTS REELS EN FER

III - 4 - 1) Les apports nutritionnels recommandés

Les apports nutritionnels recommandés en fer sont difficiles à établir, parce qu'il est évident qu'ils sont variables au sein d'un groupe donné, à cause des différences inter-individuelles : l'âge, le sexe, l'activité, des circonstances physiologiques (grossesse, allaitement ...) ...

L'établissement des apports recommandés est basé sur :

- L'état des connaissances concernant les besoins physiologiques en fer en fonction du sexe, de l'âge, ou de certaines circonstances physiologiques de la vie (croissance, grossesse, lactation), de facteurs du milieu (composition du régime, climat) et la biodisponibilité du fer alimentaire,
- Les objectifs des apports recommandés, ce qui nécessite de définir à la fois quel niveau de réserve en fer il est souhaitable de maintenir dans l'ensemble de la population (niveau minimum, moyen ou élevé) et quel taux de couverture des besoins de la population est envisagé pour chaque sexe et tranche d'âge.

Les experts de l'OMS ont proposé des apports recommandés permettant théoriquement de couvrir les besoins en fer de 95% de la population. Ils se sont fondés sur trois types de régimes alimentaires caractérisés par leur teneur élevée, moyenne ou faible en aliments d'origine animale. Les dernières recommandations datent de 1970 et sont exposées dans les TABLEAUX XVII et XVIII.

TABLEAU XVII selon l'OMS/FAO (1970)

Absorption de fer à partir de régimes contenant différentes proportions d'aliments d'origine animale

Type de régime	Limite supérieure (théorique) de l'absorption par les sujets normaux
Moins de 10% des calories d'origine animale	10%
10 à 25% des calories d'origine animale	15%
Plus de 25% des calories d'origine animale	20%

TABLEAU XVIII selon l'OMS/FAO (1970)
Apports recommandés en fer (mg/jour)

		Apports recommandés selon le type de régime		
		Moins de 10% des calories d'origine animale (mg)	10 à 25% des calories d'origine animale (mg)	Plus de 25% des calories d'origine animale (mg)
Nourrissons	0 à 4 mois	(a)	(a)	(a)
	5 à 12 mois	10	7	5
Enfants	1 à 12 ans	10	7	5
Garçons	13 à 16 ans	18	12	9
Filles	13 à 16 ans	24	18	12
Adultes	hommes	9	6	5
	femmes non réglées	9	6	5
	femmes réglées	28	19	14
	grossesse	(b)	(b)	(b)
	lactation	(b)	(b)	(b)

(a) : On admet que l'allaitement maternel est suffisant

(b) : pour les femmes qui ont bénéficié pendant toute leur vie d'un apport en fer correspondant aux recommandations, l'apport quotidien n'a pas été modifié pendant la grossesse et la lactation. Pour les femmes dépourvues de réserves martiales en début de gestation, il est impossible de couvrir leurs besoins sans faire appel à des suppléments de fer.

Les comités d'experts nationaux qui se sont réunis depuis 1980 dans les pays industrialisés ont pour la plupart réévalué légèrement les chiffres correspondant aux typologies alimentaires les plus riches en produits d'origine animale.

TABLEAU XIX selon HERCBERG (1988)

Apports recommandés en fer (mg/jour) selon l'âge, le sexe, dans plusieurs pays industrialisés

	France, 1981	USA, 1980	Canada, 1983	Suède, 1981
Nourrissons 6 à 12 mois	7 à 9	10	7	10
Enfants 1 à 4 ans	10	15	6	15
Enfants 5 à 12 ans	10	10	10	10
Adolescents masculins	15	18	12	18
Adolescentes	16 à 18	18	13	18
Adultes masculins	10	10	10	10
Adultes féminins	16 à 18	18	14	18
F e m m e s après ménopause	10	10	7	10
Femmes allaitantes	20	(a)	20	
Femmes enceintes	20	(a)	20	

(a) : Les besoins étant particulièrement élevés, une supplémentation par le fer est proposée pour la période considérée.

Depuis la parution de ces propositions d'apports recommandés en fer, de nouvelles connaissances à propos du métabolisme du fer, de sa biodisponibilité dans l'alimentation ont permis de mieux comprendre les apports alimentaires en fer, le statut en fer des populations et les conséquences des déficiences en fer sur la santé. Les concepts ont eux-même évolué : la prise en considération de la variabilité inter-individuelle est devenue une notion essentielle pour déterminer les apports recommandés. (HERCBERG, 1988)

En ce qui concerne les pertes basales en fer estimées à 14 µg/kg/jour chez l'homme adulte, on peut envisager une variation inter-individuelle de plus ou moins 15%, et le niveau supérieur des pertes basales peut être estimé à 17 µg/kg/jour.

Pour ce qui est de la biodisponibilité du fer dans différents types alimentaires, l'hypothèse de trois niveaux de biodisponibilité du fer (5%, 10%, 15%) apparait plus proche de la réalité que les estimations de 1970. (HERCBERG, 1988)

Ces apports recommandés sont théoriquement suffisants pour couvrir les besoins de 97,5% de la population et prévenir la carence en fer.

TABLEAU XX selon HERCBERG (1988)

Apports recommandés en fer pour prévenir la carence en fonction du niveau de biodisponibilité du fer alimentaire

Age	Apports recommandés pour prévenir la carence en fer selon le type de repas		
	Faible biodisponibilité (5%)	Biodisponibilité intermédiaire (10%)	Forte biodisponibilité (15%)
4-12 mois	20	10	6
13-24 mois	12	6	4
2-5 ans	14	7	5
6-11	24	12	8
12-16 (filles)	42	21	14
12-16 (garçons)	36	18	12
Hommes adultes	23	11	8
Femmes en âge de procréer	48	24	16
Femmes allaitantes	26	13	9
Femmes enceintes	(a)	(a)	(a)
Femmes ménopausées	19	9	6

(a) : Les besoins étant particulièrement élevés, une supplémentation par le fer est proposée pour la période considérée.

Les femmes en âge de procréer et les adolescentes constituent deux groupes à risque de carence puisque leurs apports recommandés s'élèvent à 16-18 mg/jour de fer. Les femmes enceintes et allaitantes sont les deux groupes à plus haut risque de carence en fer, avec des apports recommandés très importants : 20 mg/jour.

III - 4 - 2) Les apports réels en fer

III - 4 - 2) 1) Chez la femme en âge de procréer

En 1984, HERCBERG et coll. ont comparé les apports alimentaires réels chez 337 femmes françaises en âge de procréer ayant un haut niveau socio-économique, avec les apports conseillés.

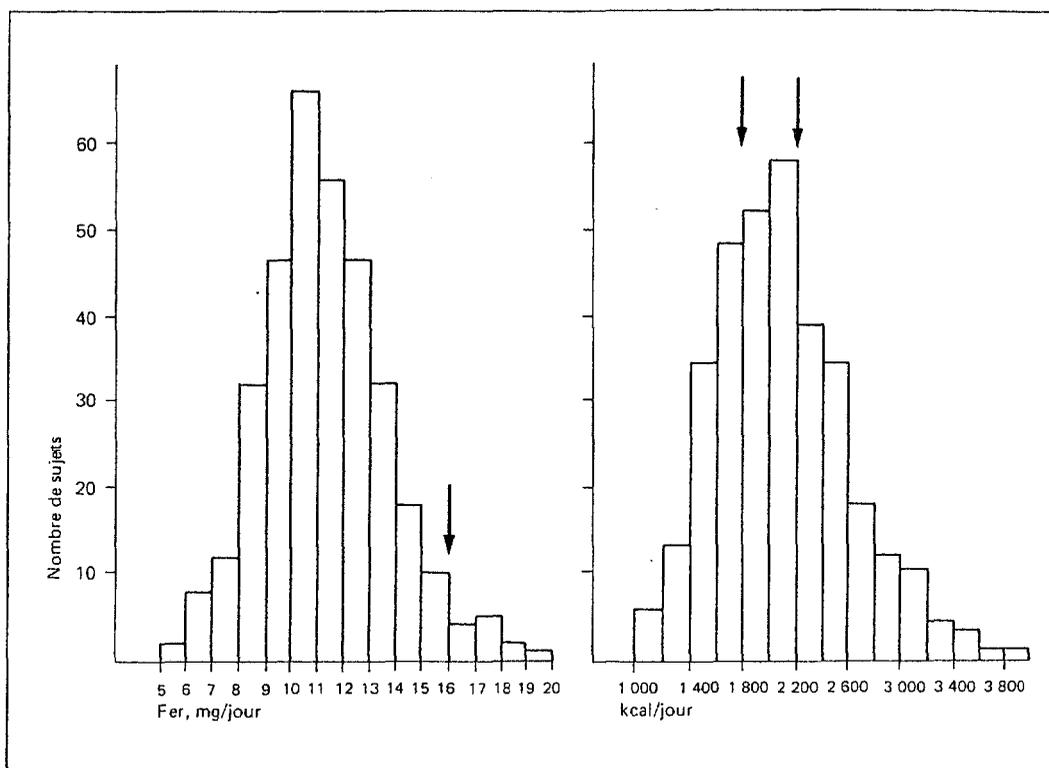
Par l'intermédiaire d'un interrogatoire diététique individuel, l'étude a montré un apport énergétique moyen de 2088 ± 27 kcal/jour et des apports de fer moyens de $11 \pm 0,13$ mg/jour, la moitié (48,5%) du fer étant apportée par les aliments d'origine animale.

Les apports de fer étaient donc insuffisants :

- 96,5% de ces femmes avaient des apports inférieurs aux apports recommandés,
- plus de 28% avaient des apports inférieurs à 10 mg/jour de fer.

FIGURE 21 selon HERCBERG et coll. (1984)

Distribution des apports de fer et d'énergie dans la population étudiée.



↓ = Limite inférieure des apports conseillés en fer (Cnerma); ↓↓ = apports énergétiques conseillés (Cnerma).

Cette étude a trouvé une corrélation positive entre apports énergétiques et apports en fer. Cette corrélation pourrait expliquer l'insuffisance des apports en fer dans l'alimentation actuelle des pays occidentaux, puisqu'une réduction des apports énergétiques est observée ces dernières décennies. Cette réduction est une réponse à la diminution des dépenses énergétiques des individus.

SOUSTRE et coll. (1982) ont étudié les apports alimentaires de 168 femmes en âge de procréer de la Région Parisienne, et ont confirmé qu'ils étaient insuffisants.

De même, l'enquête alimentaire de GALAN et coll. (1985) réalisée sur 476 étudiantes françaises a montré des apports nutritionnels moyens de $10,92 \pm 0,02$ mg/jour de fer.

Au cours des vingt-cinq dernières années, de nombreuses études réalisées dans plusieurs pays (Etats-Unis, Canada, Royaume-Uni, Suède, Danemark et Allemagne) ont confirmé que les apports en fer sont insuffisants chez les femmes en âge de procréer, comme le montre le TABLEAU XXII selon GALAN et coll. (1985).

TABLEAU XXII selon GALAN et coll. (1985)
Daily iron intakes of menstruating women in different industrialized countries

Country	Age (years)	Methods	Number of subjects	Iron (mg/d)	Authors
USA	24-34	24-h recall	1539	10.4	USDHEW (1979)
USA	15-50	24-h recall	2630	10.7	USDASEA (1980)
Canada	20-39	24-h recall	1340	11.1	Ministère de la Santé Nationale et du Bien-être Social (1975)
Canada	17-51	24-h recall + dietary history	97	12.4	Beaton <i>et al.</i> (1970)
Canada	30.3 ± 6.1	3-d recall + replicate	100	12.09	Gibson <i>et al.</i> (1984)
UK	14-15	Weighing method	85	10.9	Darke <i>et al.</i> (1980)
UK	14-15	Weighing method	401	10.1	Darke <i>et al.</i> (1980)
Sweden	38	Dietary history	74	15	Arvidsson Lenner <i>et al.</i> (1977)
Denmark	13-15	Dietary history	110	14.9	Elsborg <i>et al.</i> (1979)
GDR	20-40	24-h recall	749	13.3	Arab <i>et al.</i> (1982)
GDR	20-40	Dietary history	621	14.2	Arab <i>et al.</i> (1982)
France	17-53	Dietary history	337	11	Hercberg <i>et al.</i> (1983)

III - 4 - 2) Chez la femme enceinte

En France, l'étude de LECERF et coll. (1990) a exploré les apports alimentaires en fer chez les femmes enceintes.

Dans une maternité du Nord de la France, 50 femmes enceintes, au 2e trimestre de grossesse, ont été interrogées sur leurs habitudes alimentaires, leur connaissance et leur information en diététique. Une enquête alimentaire quantitative a été réalisée simultanément sur 3 jours.

Ces femmes représentaient un échantillon de population assez varié. 36% étaient primigestes, 32% secondes gestes, 28% troisièmes gestes et 4% quatrième gestes. 40% ont poursuivi leur activité professionnelle pendant la grossesse, 34% ne l'ont pas poursuivi, 24% étaient mères au foyer et 2% étaient scolarisées. Le niveau scolaire était un niveau primaire pour 32%, un niveau CAP pour 36% et un niveau BAC ou études supérieures pour 32%. La catégorie socio-professionnelle du conjoint était intermédiaire (34%), ouvrier (20%), employé (16%), artisan ou commerçant (6%), cadre ou profession libérale (16%).

Ces critères ont permis d'établir des sous groupes de femmes.

Les résultats ont montré un apport calorique global de 2233 ± 476 Kcal, donc conforme aux apports conseillés pour la population française (2150 à 2250, DUPIN et coll., 1981). Aucune différence significative entre les sous groupes n'a pu être mise en évidence concernant les apports caloriques.

La consommation de fer était globalement de $13,7 \pm 4,2$ mg par jour dont :

- ≤ 10 mg/j chez 14% des femmes
- 10 à 14 mg/j chez 50% des femmes
- 14 à 18 mg/j chez 22% des femmes
- > 18 mg/j chez 14% des femmes.

Les apports martiaux étaient donc très insuffisants, sachant que les apports recommandés en France sont de 20 mg/j, voire 50 mg/j si les réserves initiales étaient insuffisantes au début de la grossesse.

L'étude de LECERF et coll. (1993) a été effectuée sur un petit échantillon, cependant assez varié, mais elle suggère le besoin d'une supplémentation systématique en fer lors de la grossesse, puisque 76% des femmes ont un apport martial très inférieur (< 18 mg/j) à l'apport recommandé en France.

DEUXIÈME PARTIE

LA SUPPLÉMENTATION EN FER

QUATRIÈME CHAPITRE

LES BÉNÉFICES D'UNE SUPPLÉMENTATION EN FER

IV - 1 - LE STATUT EN FER

IV - 1 - 1) Chez la femme en âge de procréer

La femme en âge de procréer a un besoin en fer bien supérieur à l'homme et aux femmes ménopausées, à cause de ses pertes menstruelles. Elle est obligée d'absorber une quantité plus importante de fer alimentaire pour réussir à combler ces pertes. La femme en âge de procréer semble donc plus prédisposée au risque de carence en fer.

La carence martiale semble plus facile à imaginer dans les pays en voie de développement, parce que ce sont des pays où l'alimentation est à base de farines, de produits d'origine végétale et donc contenant du fer de biodisponibilité faible. Par contre, les pays industrialisés avec un haut niveau socio-économique, ont une alimentation composée d'une proportion importante de produits d'origine animale contenant du fer de biodisponibilité supérieure au fer d'origine végétale. Pourtant, même sous nos climats, le risque de carence en fer menace les femmes enceintes.

En France, l'étude de GALAN et coll. (1985) a confirmé le haut risque de carence martiale parmi les femmes en âge de procréer.

Elle a évalué les réserves en fer chez 476 étudiantes françaises et les a comparées à celles de 105 étudiants de la même université, par le dosage de la ferritine sérique entre autres indicateurs biologiques.

TABLEAU XXIII selon GALAN et coll. (1985)
Haematological variables reflecting iron status of 476 female students

<i>Haematological variable</i>	<i>Mean ± s.e.m.</i>	<i>Range</i>
Haemoglobin (g/100 ml)	14.00 ± 0.04	9.1-16.5
Haematocrit (%)	41.3 ± 0.1	26.0-49.0
Red cell count (10 ⁶ /mm ³)	4.63 ± 0.10	2.95-5.70
Mean corpuscular volume (Fl)	89.2 ± 0.2	63.0-100.0
Total iron-binding capacity (μmol/l)	75.8 ± 0.6	45.0-145.0
Serum ferritin (μg/l)	40.2 ± 35.5*	1-260

*Geometric mean 28.2 μg/l

La proportion de femmes anémiques était faible : 1,3% avaient une hémoglobine < 12 g/l.

En revanche, une forte proportion de femmes avaient des réserves épuisées ou réduites :

- 16% des femmes avaient une ferritine ≤ 12 μg/l.

- 72% avaient une ferritine < 50 μg/l.

Les réserves en fer des femmes étudiées étaient en moyenne de 220 à 280 mg, et 70% des femmes avaient des réserves inférieures à 500 mg de fer, qui est la quantité minimale requise pour combler les besoins de la grossesse.

Tout comme d'autres études faites dans les pays industrialisés, elle a montré des réserves en fer 2 à 3 fois plus élevées chez les hommes. Aucun homme n'avait de réserves $\leq 12 \mu\text{g/l}$.

TABLEAU XXIV selon GALAN et coll. (1985)

Mean serum ferritin values in males and females reported in literature

Country	Mean serum ferritin ($\mu\text{g/l}$)				Authors
	n	Women	n	Men	
UK	44	34.8 \pm 34	75	69	Jacobs <i>et al.</i> (1972)
	10	35.6	12	103	Walters <i>et al.</i> (1973)
	18	29	33	52	Addison <i>et al.</i> (1972)
Italy	31	30*	34	82.7*	Casale <i>et al.</i> (1981)
Denmark	113	23*	118	67*	Milman <i>et al.</i> (1983)
Canada	100	23*	95	93*	Valberg <i>et al.</i> (1976)
USA	152	34*	174	94*	Cook <i>et al.</i> (1974)
	370	25*	240	94*	Cook <i>et al.</i> (1976)
France	476	28.2*	105	76*	Our study

*Geometric mean

Parmi les facteurs modifiant les réserves en fer, la durée des menstruations a semblé importante. L'étude de GALAN et coll. (1985) a établi une corrélation négative entre la durée des menstruations et le taux de ferritine sérique.

L'utilisation d'un contraceptif oral réduit la durée des menstruations et la quantité de sang perdu mensuellement, ce qui a pour effet de diminuer les pertes en fer, comme le montre le TABLEAU XXV selon GALAN et coll. (1985) à la page suivante.

TABLEAU XXV selon GALAN et coll. (1985)

Effect of oral contraceptives on haematological variables reflecting iron status in women

<i>Variable</i>	<i>Oral contraception</i> <i>n = 160</i>	<i>Other women</i> <i>n = 316</i>
Haemoglobin (g/100 ml)	14.20 ± 0.06 (9.1-15.9)	13.90 ± 0.05 ^a (10.2-16.5)
Haematocrit (%)	41.9 ± 0.2 (36.1-49.0)	41.0 ± 0.1 ^a (26.0-48.3)
Red cell count (10 ⁶ /mm ³)	4.68 ± 0.02 (2.95-5.70)	4.65 ± 0.02 (3.14-5.50)
Mean corpuscular volume (fl)	89.6 ± 0.3 (63.0 ± 100.0)	89.0 ± 0.2 (82.3-100.0)
Total iron-binding capacity (µmol/l)	81.9 ± 2.9 (56.0-145.0)	72.7 ± 0.6 ^b (45.0-109.0)
Serum ferritin (µg/l)	31.0* (1-156)	27.1* (1-260)

*Geometric mean

Significance of difference between the two groups(^aP < 10⁻³; ^bP < 10⁻⁹.

IV - 1 - 2) Chez la femme enceinte

Une supplémentation systématique en fer chez la femme enceinte peut être justifiée par la prévalence élevée de carence en fer dès le début de la grossesse, et surtout par les conséquences de cette carence chez la mère et chez le fœtus.

• A Camden aux Etats-Unis, SCHOLL et coll. (1992) ont réalisé une étude, afin de déterminer le pourcentage d'anémies chez des femmes enceintes, et de distinguer l'anémie par carence martiale de l'anémie de cause autre. Une enquête sur leur mode de vie et leurs éventuelles précédentes grossesses a été également effectuée.

Au total, 826 femmes jeunes (12 à 28 ans) de quartiers pauvres d'une grande ville américaine furent sélectionnées. L'anémie a été définie selon les critères des Centers for Disease Control par :

- une hémoglobine < 110 g/l au premier et au second trimestre de grossesse,
- une hémoglobine < 105 g/l au troisième trimestre.

L'anémie par carence martiale a été définie comme une anémie accompagnée d'une ferritinémie < 12 µg/l.

A la 16^e semaine de grossesse :

- 27,9% de femmes étaient anémiques
- 3,5% de femmes étaient anémiques par carence martiale
- 9,6% de femmes étaient carencées en fer, mais non anémiques.

L'enquête sur le mode de vie révélait que les femmes carencées en fer avaient eu un apport calorique inférieur de 475 kcal et un apport en fer inférieur de 5 mg par jour à celui des autres femmes.

Au troisième trimestre de grossesse :

- 52,8% de femmes étaient anémiques
- 15% de femmes étaient anémiques par carence martiale
- 24,6% de femmes étaient carencées en fer.

Les renseignements sur leur mode de vie et leurs antécédents suggèrent une corrélation entre l'anémie du troisième trimestre et certaines caractéristiques démographiques et comportementales. En effet, l'ensemble des femmes anémiques étaient de race noire et avaient un index de masse corporelle de départ inférieur aux femmes non anémiques.

De plus, les femmes anémiques par carence martiale étaient plus jeunes et avaient déjà eu un accouchement prématuré ou un bébé de faible poids de naissance.

La cigarette n'a pas eu d'influence sur le pourcentage d'anémies.

TABLEAU XXVI selon SCHOLL et coll. (1992)

Background characteristics of women with and without anemia at or before entry to prenatal care*

	Anemia (n = 217)	No anemia (n = 562)
Age (y)	18.4 ± 3.7	18.4 ± 3.9
BMI†	21.7 ± 3.5	23.2 ± 4.6
Multiparous (%)	53.0	45.2
On Medicaid (%)	77.9	79.2
Black ethnicity (%)	77.4	55.7
Cigarettes smoked per day (%)		
None	60.6	79.9
1-10	30.0	19.8
11-20	8.9	2.7
>20	0.5	0.6
Prior child with low birth weight (%)	8.3	5.2
Prior preterm delivery (%)	8.8	5.0
Vaginal bleeding at entry (%)	18.0	14.8
Iron supplementation at entry (%)	10.6	4.6
Iron supplementation during pregnancy (%)	76.5	61.9

* $\bar{x} \pm SD$. CDC criteria for anemia during pregnancy were based on hemoglobin and hematocrit values alone.

† Body mass index (in kg/m²).

L'étude de SCHOLL et coll. (1992) a montré le nombre considérable de femmes manquant de fer pendant leur grossesse.

Toujours aux Etats Unis, l'étude de BEARD et coll. (1994) a, elle, porté sur des jeunes femmes âgées de moins de 20 ans au moment de l'accouchement, à 99% de race blanche et vivant en milieu semi-rural.

Les indices biologiques du fer ont été mesurés à 11-16 semaines, 32-34 semaines de grossesse et à 2 semaines après l'accouchement. Le statut martial du nouveau né fut également déterminé.

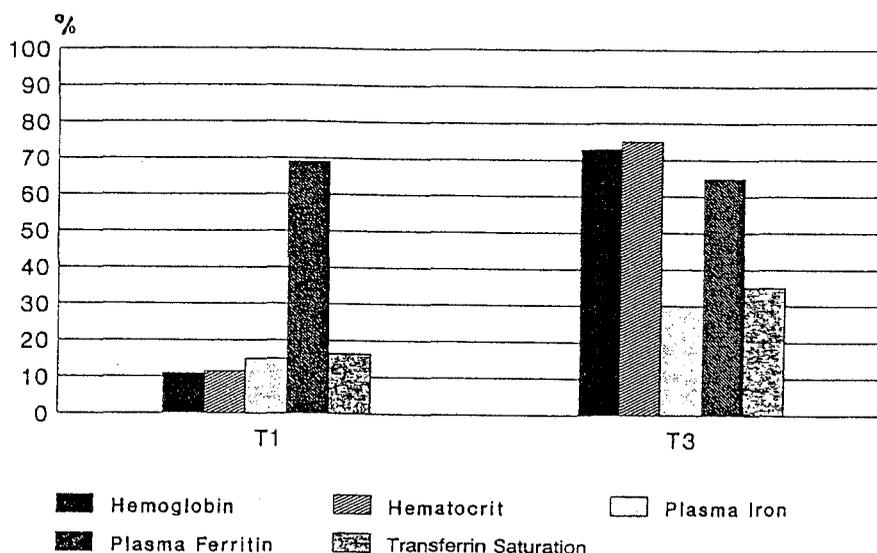
Un supplément oral de 325 mg de sulfate de fer a été proposé aux femmes lorsque leur hématoците était < 0,33 ou que leur hémoglobine était < 110 g/l. Les critères de l'anémie par carence en fer pris en compte étaient ceux de l'OMS.

70% de sujets étaient carencés en fer dès l'entrée dans l'étude. Cette tendance persista tout au long de la grossesse, malgré la supplémentation en fer.

FIGURE 27 selon BEARD et coll. (1994)

Percentage of pregnant adolescents with low iron-status indicators at two times : T1, 11-16 weeks of pregnancy ; T2, 2 weeks postpartum.

n = 88 at T1.



A la fin du premier trimestre, il y avait :

- 7,4% d'anémies par carence martiale
- 3,6% d'anémies mais sans carence en fer.

A la fin du troisième trimestre et deux semaines après accouchement, les prévalences étaient alors :

- 55% d'anémies par carence martiale
- 22% d'anémies sans carence en fer .

Selon BEARD et coll. (1994), la prévalence d'une carence en fer chez les très jeunes femmes enceintes est très élevée, et ce chez des femmes de race blanche et vivant en milieu semi-rural. SCHOLL et coll. (1992) ont eu les mêmes résultats

dans une population noire et urbaine. On voit donc l'importance du problème de carence en fer chez l'ensemble des femmes enceintes.

- En Europe, on a retrouvé également une haute prévalence de carence en fer parmi les femmes enceintes.

Une étude française, multicentrique a porté sur le statut en fer de 658 femmes enceintes, dans 4 maternités de la région parisienne (HERCBERG et coll., 1983). Ces femmes n'avaient pris aucun supplément en fer et leur grossesse n'était pas pathologique.

L'état des réserves en fer a été évalué par le dosage de la ferritine sérique, de l'hémoglobine, des constantes érythrocytaires, du fer sérique et de la capacité de saturation de la transferrine.

Il s'agissait d'une étude transversale et qui a comparé, au 3^e, 6^e et 9^e mois de grossesse, le groupe des femmes françaises métropolitaines au groupe des femmes migrantes. Dans chacun de ces deux groupes, aucune différence significative n'était observée concernant l'âge, la santé, la répartition des ethnies (pour les migrantes).

L'anémie a été définie par une hémoglobine < 11 g/dl et la carence martiale par une ferritinémie $\leq 12 \mu\text{g/l}$.

La grande fréquence de carence en fer fut confirmée, touchant :

- 17% des femmes au 3^e mois de grossesse, 61% des femmes au 6^e mois, et 75% des femmes au 9^e mois, parmi les métropolitaines.
- 42% des femmes au 3^e mois de grossesse et 81% des femmes au 6^e et 9^e mois, parmi les migrantes.

La prévalence de l'anémie augmentait au cours de la grossesse et touchait 1 femme métropolitaine sur 8 et plus d'1 migrante sur 3 en fin de gestation. En effet :

- chez les métropolitaines, il y avait 1,5% d'anémies au 3^e mois, 10% au 6^e mois et 12% au 9^e mois.
- chez les migrantes, l'anémie touchait 11,5% des femmes au 3^e mois, 28% au 6^e mois et 38% au 9^e mois.

Parmi les autres indices du fer mesurés, une corrélation positive a été notée entre la ferritinémie, l'hémoglobine, le VGM et le fer sérique. La capacité de saturation de la transferrine était corrélée négativement avec la ferritine.

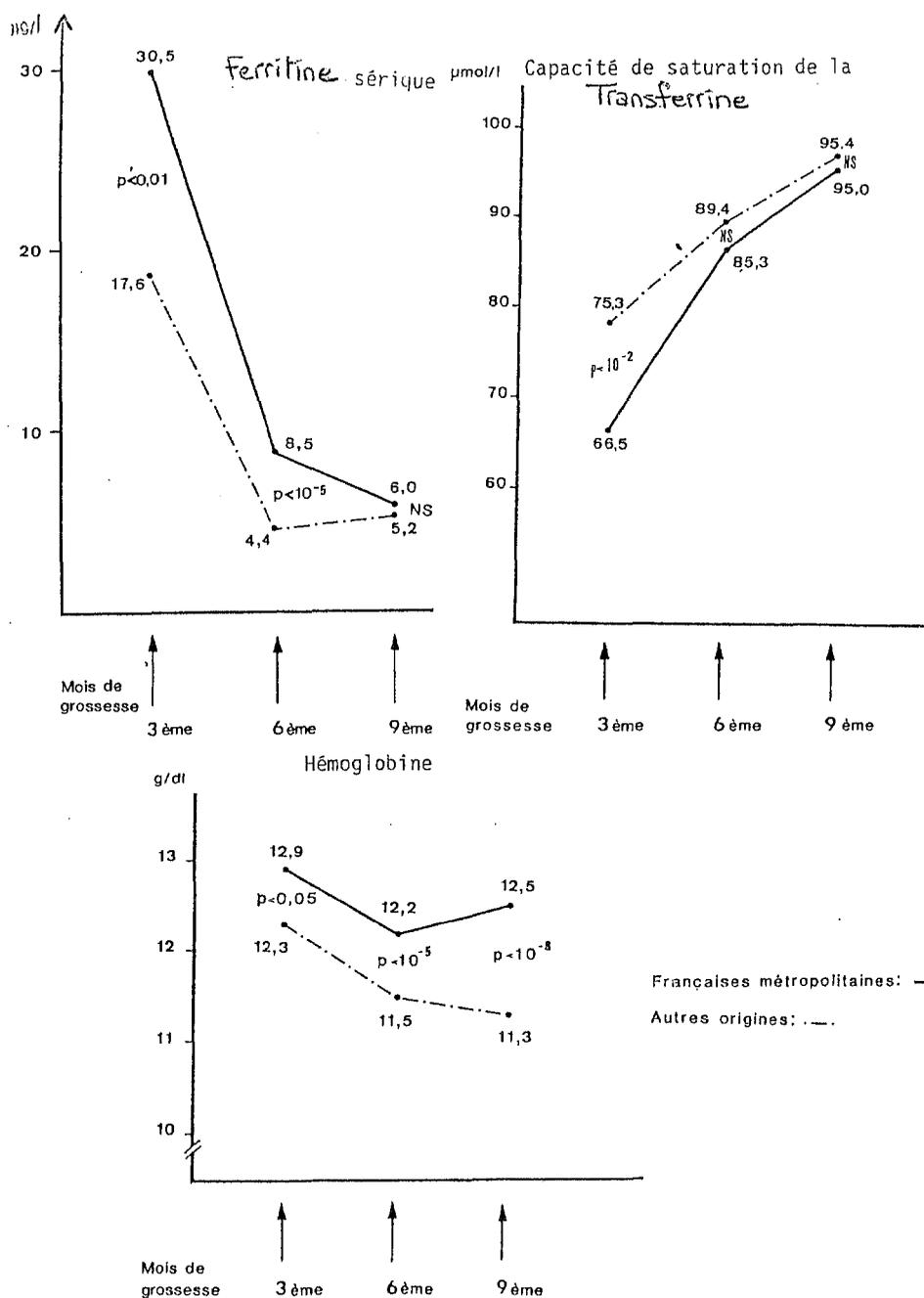
Les facteurs influençant l'état des réserves en fer ont été ici l'origine ethnique.

La ferritine moyenne chuta à partir du 3^e mois dans les deux groupes ethniques, mais les migrantes ont débuté leur grossesse avec des réserves plus faibles (17,6 µg/l) que celles des françaises métropolitaines (30,5 µg/l).

Au 3^e mois de grossesse, la ferritinémie moyenne et la capacité de saturation de la transferrine différaient significativement entre les métropolitaines et les migrantes. Mais cette différence s'atténua respectivement au 9^e et au 6^e mois. L'hémoglobine est restée significativement différente, tout au long de la grossesse, entre les deux groupes.

FIGURE 28 selon HERCBERG et coll. (1983)

Evolution de la ferritine sérique, de la capacité de saturation de la transferrine et de l'hémoglobine chez les femmes françaises métropolitaines et d'autres origines géographiques.



D'autres acteurs influençant l'état des réserves tels que la parité n'a pas joué de rôle dans l'étude de HERCBERG et coll. (1983). Quant au niveau socio-économique, on n'a remarqué aucune différence entre les femmes des 4 maternités qui drainaient pourtant des populations de statut socio-économique vraisemblablement différent, ni entre les femmes à l'intérieur de chaque groupe ethnique.

Cette étude a confirmé la forte prévalence de la carence en fer chez les femmes enceintes des pays industrialisés. Cette situation peut s'expliquer par la difficulté de couvrir les besoins accrus liés à la grossesse, du fait de l'insuffisance des apports alimentaires d'une part, et du fait qu'un grand nombre de femmes débutent leur grossesse avec des réserves en fer incomplètes, voire nulles.

I V - 2 - EFFETS BENEFIQUES POUR LA MERE

IV - 2 - 1) Mortalité périnatale

Anémique, la femme enceinte court un plus grand risque de mortalité pendant la période périnatale : l'OMS (1962) l'a clairement montré. Chaque année, les morts maternelles associées à la naissance ou à la période post-natale sont au nombre de 50000 environ, la grande majorité se produisant dans les pays en voie de développement. L'anémie est la cause principale ou la seule cause de décès dans 20 à 40% des cas.

Plusieurs exemples alarmants ont confirmé la sévérité du problème. Au Bangladesh, ALAUDDIN et coll. (1986) a montré que l'anémie est la cause de presque tous les décès de mères, et en Malaisie, le risque de mort maternelle est paru 5 fois plus grand parmi les femmes anémiques (LLEWELLYN-JONES et coll., 1965).

Bien entendu, le degré de l'anémie est un facteur très important. HUGHES et coll. (1991) et HARRISON et coll. (1982) ont trouvé un pourcentage de décès en période périnatale de 11,25% avec une anémie sévère (hémoglobine < 4 g/l de sang) contre 4,6% avec une anémie peu sévère .

Cependant, l'anémie sévère décrite ici était généralement associée à d'autres problèmes tels qu'un niveau socio-économique bas et de mauvaises conditions de vie et elle concernait des pays en voie de développement.

En effet, des maladies comme le paludisme ou d'autres infections, de carences nutritionnelles multiples (vitamines, minéraux, protéines...) pouvaient être des facteurs responsables, au même titre que le fer, des décès de mères en période périnatale.

IV - 2 - 2) Durée de la grossesse et accouchement

Différentes études sur de grandes populations, aux Etats Unis notamment, ont montré l'association entre une hémoglobine maternelle basse et un risque accru d'accouchement prématuré, de faible poids de naissance et de mortalité périnatale.

Cependant, l'association entre anémie par carence en fer et mauvais devenir de la grossesse est difficile à interpréter parce que certains facteurs, qui peuvent affecter le devenir de la grossesse indépendamment de l'anémie, peuvent tromper l'interprétation. Ceux-ci peuvent être : d'autres problèmes de santé, la parité, les grossesses multiples, l'ethnie, un statut socio-économique bas, la cigarette, le niveau d'éducation...

Dans l'étude de Camden, SCHOLL et coll. (1992) ont tenté de séparer les risques de la grossesse associés à l'anémie et à la carence en fer, des risques pouvant être relatifs à ces facteurs confondants.

Les mesures effectuées vers la 16^e semaine de grossesse révélèrent que sur plus de 800 femmes enceintes, seules 3,5 % avaient une anémie par carence en fer. Mais chez ces femmes carencées, le risque d'accouchement prématuré était multiplié par 2,5. Ce chiffre a été ajusté en tenant compte des différences interindividuelles pouvant créer des interférences avec ce résultat (l'âge maternel, le nombre de cigarettes fumées, le poids avant grossesse, l'ethnie, la parité, un enfant précédent de faible poids de naissance ou prématuré...).

Il semble donc que la durée de gestation et le statut en fer soient corrélés : les femmes anémiques par carence martiale ont une grossesse plus courte que celles non-anémiques, ou même que celles anémiques mais non-déficientes en fer. Ce n'est pas l'anémie seule mais la carence en fer qui est responsable du risque d'accouchement prématuré.

IV - 2 - 3) Immunité

La carence en fer peut provoquer un déficit immunitaire des cellules T et de la fonction des polynucléaires neutrophiles, ce qui augmente la sensibilité aux infections.

Ceci expliquerait une prédisposition aux fièvres puerpérales et aux pyélonéphrites chez les femmes enceintes (ULMER et coll., 1988).

IV - 2 - 4) Statut hématologique et hématopoïèse

IV - 2 - 4) a) Indices biologiques du statut en fer

Depuis un certain nombre d'années, on sait que les indices hématologiques du fer chutent au cours de la grossesse à cause de l'hémodilution et il y a une anémie dite "physiologique". Cependant, la ferritine sérique diminue, ce qui indique une mobilisation des réserves de fer de la mère, afin de satisfaire la demande en fer du fœtus.

En Finlande, au cours des années 1980, l'étude de PUOLAKKA et coll. (1983) sur 32 femmes enceintes, en bonne santé, a évalué de façon longitudinale durant la grossesse et dans les 6 mois suivant l'accouchement, les réserves en fer.

La moitié de ces femmes ont reçu une supplémentation quotidienne de 200 mg de fer élément par voie orale et l'autre moitié n'a reçu aucune supplémentation. La ferritine sérique et le fer médullaire ont été mesurés afin d'estimer les réserves tissulaires de fer. Les indices du fer courants ont aussi été mesurés (fer sérique, VGM, transferrine sérique, saturation de la transferrine).

Les femmes ayant reçu du fer ont maintenu leurs réserves en fer tout au long de leur grossesse, alors que celles n'ayant reçu aucune supplémentation eurent des valeurs de ferritine sérique très basses au dernier trimestre (25 contre 86 µg/l à la 16^e semaine de grossesse), correspondant à des réserves en fer épuisées.

L'estimation du fer médullaire permet de confirmer l'absence de réserve. De plus, le fer sérique, la transferrine, le VGM étaient évocateurs d'une déficience de l'érythropoïèse.

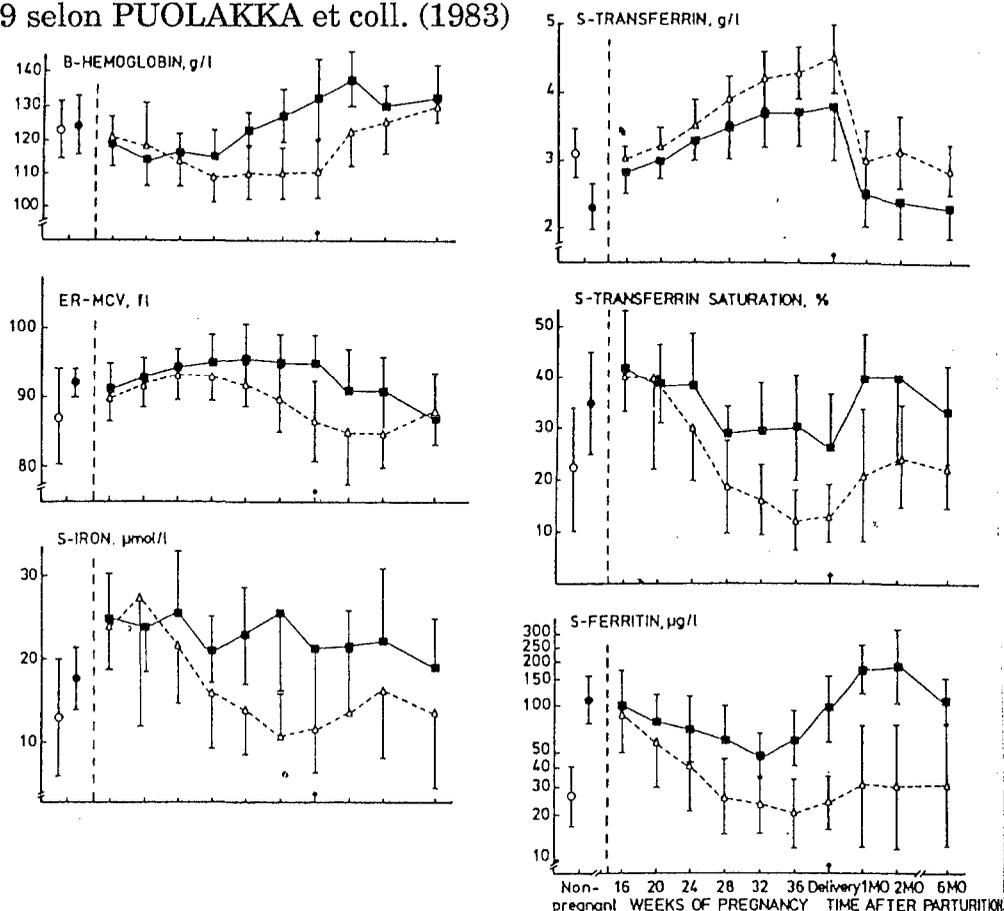
Voir à la page suivante, la FIGURE 29 selon PUOLAKKA et coll. (1983)

Six mois après l'accouchement, l'hémoglobine était identique dans les deux groupes de femmes.

Pourtant, pendant ces six mois, la ferritine sérique des femmes ayant reçu une supplémentation de fer s'éleva significativement, traduisant la restauration des réserves de fer. Les femmes n'ayant pas reçu de supplémentation ont épuisé leurs réserves à terme et la ferritine resta basse même 6 mois après l'accouchement.

L'étude de PUOLAKKA et coll. (1983) a montré qu'une supplémentation de quantité assez importante en fer (200 mg de fer élément par jour) chez la femme enceinte permettait le maintien des réserves martiales de départ avant la grossesse.

FIGURE 29 selon PUOLAKKA et coll. (1983)



Changes in blood hemoglobin, Er-MCV, serum iron, transferrin, transferrin saturation and serum ferritin during and after pregnancy of women treated with exogenous iron (■—■) or without any treatment (△—△). Mean ± S.D. values are also given in non-pregnant women with absent (○) or present (●) bone marrow iron stores.

Au cours de la grossesse, la chute des indices biologiques du fer chez la femme semble donc être limitée par une supplémentation en fer. De plus, l'apport de fer permet une plus grande augmentation de la masse totale d'hémoglobine nécessaire à une bonne oxygénation des tissus du fœtus.

La quantité de fer apportée par le supplément de l'étude finlandaise était importante. Or, au Danemark, la plupart des suppléments de vitamines et minéraux renferment seulement 15 à 18 mg de fer.

L'étude de THOMSEN et coll. (1993) a voulu déterminer si une supplémentation quotidienne de 18 mg de fer était suffisante pour couvrir les besoins en fer pendant une grossesse normale.

Parallèlement, elle a voulu savoir si les femmes qui n'auraient pas besoin d'une supplémentation durant la grossesse, pouvaient être dépistées précocement.

Quarante femmes choisies au hasard reçurent quotidiennement, de la 16^e semaine jusqu'à l'accouchement :

- soit 18 mg,
- soit 100 mg de fer

Toutes nullipares, elles avaient une hémoglobiniémie normale (10,8-14,2 g/l) et des réserves en fer intactes (ferritinémie > 15 µg/l) à la 16^e semaine de grossesse.

Il résulta que :

1 - Le fer sérique était équivalent dans les deux groupes à la 16^e semaine de grossesse (1,21 mg/l pour le groupe à 100 mg et 1,30 mg/l pour le groupe à 18 mg de fer), mais a diminué pour le groupe à 18 mg de manière significative à la 38^e semaine, avec 0,95 mg/l contre 1,24 mg/l pour le groupe à 100 mg. Cependant, le fer sérique est resté à des valeurs normales et aucune femme n'était en hypoferrémie.

2 - La saturation de la transferrine chuta parallèlement dans les deux groupes jusqu'à la 30^e semaine, puis il y eut une différence significative à la 38^e semaine où la valeur la plus basse s'est trouvée dans le groupe à 18 mg de fer (8,1 % contre 11,0 %).

3 - La ferritine sérique, dans le groupe à 18 mg, diminua dès la 16^e semaine jusqu'à la 38^e semaine (48,5 µg/l, 12,0 µg/l et 10,0 µg/l). Par contre, dans le groupe à 100 mg, la diminution resta insignifiante (38,9 µg/l, 28,5 µg/l et 28,0 µg/l).

FIGURE 30 selon THOMSEN et coll. (1993)

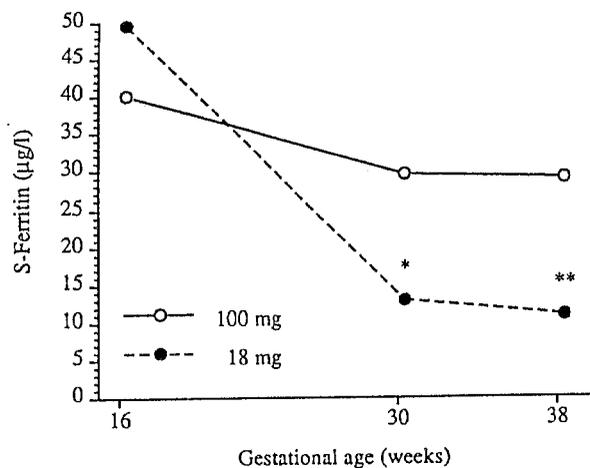


Fig. 1. The development in S-Ferritin in nulliparae supplemented with 100 (n=22) or 18 (n=21) mg iron daily. * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

La ferritinémie permet de constater qu'aucune femme n'avait de stocks vides en fer à la 16^e semaine. Mais à la 30^e semaine, 14 % des femmes du groupe à 100 mg et 52 % du groupe à 18 mg avaient des stocks épuisés ; à la 38^e semaine, 5 % du groupe à 100 mg et 72 % du groupe à 18 mg n'avaient plus de réserves martiales.

4 - La masse totale d'hémoglobine augmenta, au troisième trimestre, trois fois plus pour le groupe à 100 mg que pour celui à 18 mg : en fait, la masse totale en hémoglobine a continué la même vitesse de croissance qu'aux trimestres précédents pour le groupe à 100 mg, alors qu'elle n'a pratiquement plus progressé dans le groupe à 18 mg.

FIGURE 31 selon THOMSEN et coll. (1993)

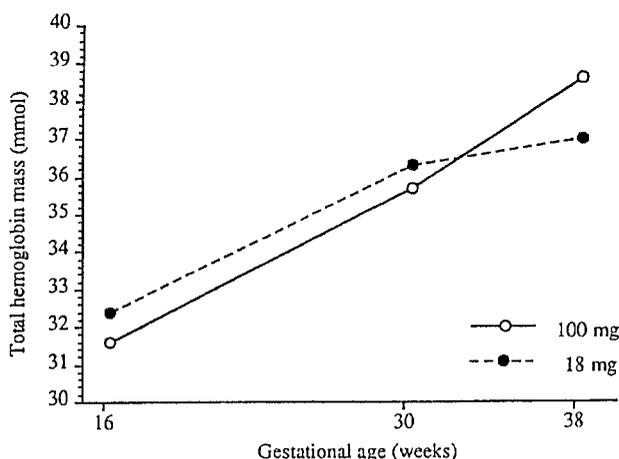


Fig. 2. The development in the total hemoglobin mass (T-Hb) in nulliparae supplemented with 100 ($n=22$) or 18 ($n=21$) mg iron daily. The increase in T-Hb was largest in the 100 mg group in the 3rd trimester, $p < 0.05$.

L'étude de THOMSEN et coll.(1993) montra, d'une part, que les différences entre les deux groupes ne sont réellement apparues qu'au troisième trimestre de la grossesse.

L'augmentation de la masse totale d'hémoglobine fut différente seulement les trois derniers mois : 2,7 % contre 8,1 %. Pour le groupe à 18 mg, cette croissance a eu lieu grâce à la mobilisation des réserves en fer de la mère : en effet, à la 30^e semaine, plus de la moitié avait épuisé ses réserves et à la 38^e semaine, c'était les trois quarts.

Une supplémentation de 18 mg de fer n'a donc pas été suffisante pour couvrir le besoin en fer chez la plupart des femmes enceintes, puisque les indices biologiques ont diminué ; un apport de 100 mg a semblé plus approprié puisqu'il a permis le maintien ou une baisse faible des mêmes indices biologiques.

D'autre part, l'étude a montré que les paramètres traditionnels de suivi du statut en fer (fer sérique, transferrine sérique, saturation de la transferrine, VCM, CCMH) peuvent être difficilement utilisés pendant la grossesse.

- La concentration en fer sérique peut varier de plus de 50 % en quelques heures et la production de transferrine serait augmentée par la stimulation des œstrogènes, d'où la baisse du taux de saturation de la transferrine, indépendante de la supplémentation.

- Le VCM et la CCMH sont influencés par l'augmentation de l'activité hématopoïétique.
- Des changements dans la concentration en hémoglobine expriment les modifications précoces du volume plasmatique ; elle ne peut donc pas être utilisée comme paramètre de dépistage.
- Quant à la ferritine sérique, l'étude a montré que malgré une ferritine normale à la 16^e semaine et une supplémentation de 18 mg de fer par jour, 75 % des femmes enceintes avaient épuisé leurs réserves de fer et beaucoup d'entre elles n'avaient pas ou peu accru leur masse totale en hémoglobine. La mesure de la ferritine est donc peu fiable pour un dépistage précoce.

Cependant, une étude française de LOISEAU et coll. (1992) a testé l'efficacité d'une supplémentation en fer par 15 mg quotidien pendant un mois, chez des femmes au deuxième trimestre de grossesse. 51 femmes prirent ce supplément et respectèrent des conseils diététiques pour enrichir leur alimentation en fer ; cela permettant d'atteindre un apport quotidien total de 35 mg de fer.

L'état de l'anémie gravidique ou de la carence a été défini classiquement, mais avec un stade supplémentaire en raison de l'hémodilution chez la femme enceinte :

- stade 0 : hémoglobine > 12 g/dl et ferritine > 12 ng/ml
- stade 1 : hémoglobine < 12 g/dl et ferritine > 12ng/ml
- stade 2 : hémoglobine > 12g/dl et ferritine < 12ng/ml
- stade 3 : stade 2 avec des valeurs hors normes de la CCMH et du VGM
- stade 4 : hémoglobine < 12 g/dl et ferritine < 12ng/ml.

Parmi les 51 femmes, seules 29 ont été retenues pour tester l'efficacité biologique et 23 de ces femmes entrèrent dans l'étude au 6^e mois de leur grossesse.

L'étude, d'une durée d'un mois, montra que l'amélioration du stade de l'anémie ou de la carence en fer était plus importante lorsque le stade était plus élevé avant traitement, le taux d'hémoglobine plus bas et la capacité latente de fixation plus élevée.

N'influencèrent pas : l'âge, le mois de grossesse, la richesse en fer de l'alimentation avant traitement, tous les autres indices biologiques du fer, la durée du traitement, l'observance au supplément (78,4% des cas) et aux conseils diététiques (56,9% des cas).

Le meilleur taux de réussite thérapeutique fut observé pour le stade 4 avec un taux de 95,8%. En effet, les résultats obtenus ont été :

- 9 améliorations
- 1 aggravation
- 14 stabilisations, dont 8 cas ayant la ferritine et l'hémoglobine augmentées, et 6 cas ayant seulement la ferritine augmentée.

Globalement, il y a eu :

- 41,4% d'amélioration,
- 37,9% de stabilisation et
- 20,7% d'aggravation du stade initial.

Le taux moyen d'hémoglobine s'est normalisé avec 89,7 % des cas inférieurs à la norme avant traitement et 62,1 % après traitement. Le taux moyen d'hémoglobine a augmenté significativement de $11,4 \pm 0,6$ à $11,7 \pm 0,8$ g/dl.

TABLEAU XXXII selon LOISEAU et coll. (1992)

Paramètres biologiques		Population retenue pour l'étude de l'efficacité (n = 29)			
		Unités	< norme	= norme	> norme
Hémoglobine	avant	12-15	26	3	0*
	après	(g/100 ml)	18	11	0
Ferritine	avant	12-200	16	13	0
	après	(ng/ml)	16	13	0
VGM	avant	80-95 (μ 3)	2	26	1
	après		0	28	1
TCMH	avant	27-33 (μ g)	0	24	5
	après		0	24	5
CCMH	avant	30-35 (%)	0	8	21
	après		0	10	19
Fer sérique	avant	60-160	6	23	0
	après	(μ g/100 ml)	5	23	1
Capacité totale de fixation	avant	280-400	0	11	18
	après	(μ g/100 ml)	0	6	23
Capacité latente de fixation	avant	190-260	0	2	27
	après	(μ g/100 ml)	0	2	27
Coefficient de saturation	avant	30-40 (%)	26	3	0
	après		28	1	0
Hématies	avant	4-5,4	28	1	0
	après	(10^6 U/mm ³)	25	4	0
Hématocrite	avant	37-47 (%)	29	0	0
	après		27	2	0

Sachant que la supplémentation en fer peut être la cause de troubles digestifs, l'intérêt de ce supplément à faible dose (15 mg/jour de fer) était d'éviter ces éventuels effets indésirables.

Dans l'étude, la tolérance gastro-intestinale a donc été testée chez l'ensemble des 50 femmes. Elle s'est révélée excellente : les brûlures épigastriques et la constipation ont même diminué, passant de 11 cas avant traitement à 3 cas après.

Les rares causes d'abandon de traitement ont été les nausées (2 femmes) et les vertiges (1 femme).

L'étude de LOISEAU et coll. (1992) a donc montré une bonne tolérance du supplément en fer associée à une efficacité sur l'anémie et la carence martiale, avec seulement 15 mg de fer par jour.

IV - 2 - 4) 2) Erythropoïétine et hématopoïèse

L'hématopoïèse est régulée par la sécrétion d'érythropoïétine dans le sang. Les mécanismes de la sécrétion d'érythropoïétine sont bien connus lorsqu'il n'y a pas de grossesse. La sécrétion est stimulée par l'anémie et le manque d'oxygénation de certains tissus.

Pendant la grossesse, les mécanismes sont moins bien connus, mais sont supposés être les mêmes.

BARTON et coll. (1994) ont étudié l'effet d'une supplémentation en fer et en folate sur la sécrétion d'érythropoïétine maternelle au cours d'une grossesse unique, à Dublin.

Des femmes enceintes, non anémiques, c'est à dire avec une hémoglobine > 14 g/dl à la fin du premier trimestre furent sélectionnées. Des mesures furent effectuées toutes les 4 semaines, à partir du premier trimestre, jusqu'à l'accouchement.

A partir du deuxième trimestre, 53 femmes absorbèrent 120 mg de fer quotidiennement et 44 femmes, un placebo.

Pendant les deux premiers trimestres, les indices hématologiques des deux groupes restèrent similaires. C'est au troisième trimestre seulement, que des différences significatives furent observées au niveau de l'érythropoïétine sérique, mais aussi de la ferritine, l'hémoglobine, et l'hématocrite.

Dans les deux groupes, les variations, au cours de la grossesse, de l'hémoglobine, de la ferritine et de l'hématocrite furent le reflet inverse des variations de l'érythropoïétine : c'est une corrélation déjà constatée chez les femmes non enceintes.

- Dans le groupe placebo, l'érythropoïétine maternelle sérique fut très augmentée, alors que la diminution de la ferritine, l'hémoglobine, l'hématocrite était plus importante.

- Dans le groupe supplémenté, les valeurs maternelles de la ferritine, de l'hémoglobine, et de l'hématocrite chutèrent moins et l'accroissement de la sécrétion d'érythropoïétine fut inférieure.

Par contre, les valeurs biologiques dans le cordon ombilical sont restées les mêmes pour les deux groupes. Les systèmes hématologiques maternel et fœtal fonctionneraient alors indépendamment, chez des femmes non carencées en fer.

L'étude de BARTON et coll. (1994) a donc montré pour la première fois que, chez les femmes ayant une hémoglobine normale en début de grossesse, la

concentration sérique maternelle d'érythropoïétine est accrue au cours de la grossesse, mais que cet accroissement est réduit au troisième trimestre par la prise d'un supplément en fer.

Au Danemark, MILMAN et coll. (1994) étudièrent également la sécrétion d'érythropoïétine, avec un supplément de 65 mg/jour de fer chez des femmes, à partir de 14-16 semaines de grossesse.

Le statut martial de 120 femmes enceintes fut exploré à 14-16 semaines de grossesse et à terme, par l'intermédiaire des mêmes indices biologiques que dans l'étude précédente de BARTON et coll. (1994). La saturation de la transferrine a également été mesurée.

L'hémoglobine à l'entrée dans l'étude était comprise entre 11 et 13 g/dl.

Les résultats ont été identiques à ceux trouvés chez les femmes de la précédente étude : les valeurs de la ferritine, l'hémoglobine, l'hématocrite, et la saturation de la transferrine étaient plus élevées et celle de l'érythropoïétine plus basse chez les femmes supplémentées que chez les femmes non supplémentées. Une corrélation inverse entre les indices biologiques du statut en fer et l'érythropoïétine fut également retrouvée, suggérant que l'élévation de l'érythropoïétine était secondaire à une érythropoïèse déficiente.

Dans le groupe traité par le fer, à terme, il y a eu :

- 30,2% des femmes avec des réserves en fer épuisées (ferritine < 20 µg/l)
- 6,3% des femmes avec une déficience latente en fer (ferritine < 20 µg/l et saturation de la transferrine < 15%)
- aucune femme avec une anémie par carence martiale (ferritine < 20 µg/l, saturation de la transferrine < 15% et hémoglobine < 11 g/l).

Dans le groupe placebo, à terme, les pourcentages ont été beaucoup plus importants :

- 93% de réserves en fer vides
- 54,4% de déficience en fer latente
- 17,5% d'anémie par carence martiale.

Contrairement à l'étude BARTON et coll. (1994), celle de MILMAN et coll. (1994) a trouvé une différence au niveau du taux de ferritine sérique dans le cordon ombilical à la naissance comme le montre le TABLEAU 33 suivant selon MILMAN et coll. (1994).

Le taux était en moyenne de :

- 155 µg/l chez les bébés de mères supplémentées
- 118 µg/l chez les bébés de mères du groupe placebo.

Cependant, il n'y a pas eu de différence de poids à la naissance, et l'érythropoïétine ainsi que la saturation de la transferrine étaient identiques pour tous les bébés.

TABLEAU XXXIII selon MILMAN et coll. (1994)

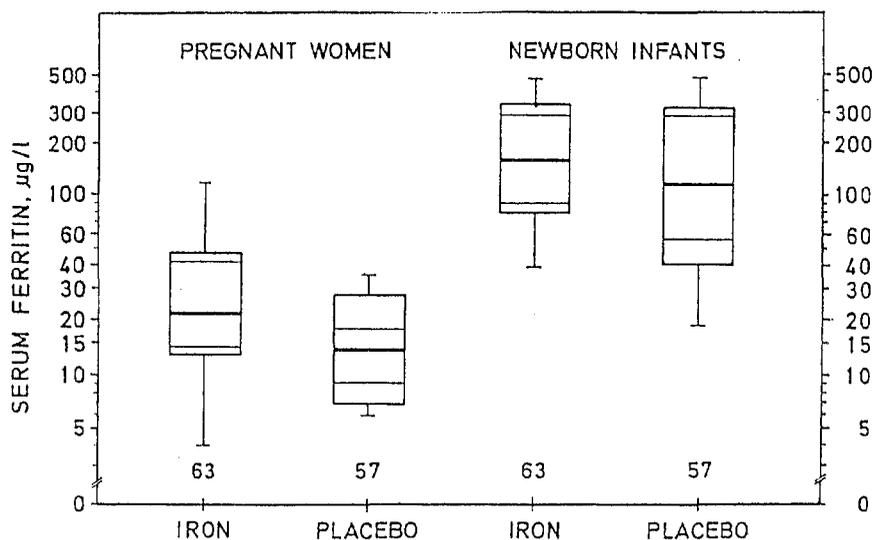


Fig. 1. Serum ferritin levels in pregnant women at term and in their newborn infants according to supplementation with 66 mg ferrous iron daily from the 16th week of gestation. From below, horizontal bars indicate the following percentiles: 1st, 5th, 10th, median, 90th, 95th, 99th.

Une dose de 65 mg de fer quotidien dès le début du deuxième trimestre a donc permis de prévenir une carence martiale chez les femmes enceintes, même si elle n'a pas été suffisante pour empêcher une chute de la ferritine sérique et une diminution des réserves de fer. Elle a également amélioré le statut martial du nouveau né.

IV - 3- EFFETS BENEFIQUES POUR LE FŒTUS

IV - 3 - 1) Santé et développement du fœtus

La définition d'un bébé de faible poids de naissance est un bébé né avec un poids < 2500 g.

L'étude de SCHOLL et coll. (1992) a observé un faible poids de naissance trois fois plus fréquent chez des nouveaux-nés de mères carencées en fer, par rapport aux femmes non anémiques et aux femmes anémiques mais non carencées en fer.

Cependant, il faut savoir que les femmes anémiques par carence martiale ont eu, pendant leur grossesse, un régime plus pauvre en calories (1852 contre 2321

kcal/jour) et en apport de fer (13,3 contre 17,9 mg/jour) que les femmes non anémiques et anémiques mais non carencées en fer.

Le faible apport calorique a peut-être été responsable d'un apport insuffisant en d'autres nutriments (zinc ou protéines par exemple) pouvant aussi influencer le risque de petit poids de naissance.

L'étude de BEARD et coll. (1994) a également retrouvé ce lien entre statut maternel en fer et poids de naissance, car les nouveaux-nés de poids < 2500 g étaient tous nés de mères carencées en fer au début de la grossesse.

Par contre, ces bébés étaient au nombre de 8% alors qu'il y avait 70% de femmes carencées au premier trimestre de grossesse.

IV - 3 - 2) Statut hématologique et martial du nouveau-né

La carence en fer chez la mère favorise le risque de prématurité, comme il a été dit auparavant. Or, plus les nouveaux-nés sont gros et ont un âge gestationnel avancé, plus les réserves en fer seront importantes.

C'est ce qu'a suggéré l'étude en Inde, de SINGLA et coll. avant 1983.

Le fer plasmatique de la mère et le fer de réserve (non héminique) du foie fœtal ont été estimés chez 108 fœtus de 12 à 44 semaines de gestation, ainsi que le fer fœtal du rein et de la rate.

Les résultats ont trouvé une concentration en fer par gramme de tissu humide identique quel que soit l'âge gestationnel, mais la quantité de fer de réserve a augmenté avec la durée de gestation car les organes fœtaux ont grandi.

Le foie, en particulier, a fortement augmenté son contenu en fer durant les huit dernières semaines de gestation.

Il renfermait au total:

- à 29-32 semaines de grossesse, $1,37 \pm 0,69$ mg de fer
- à 33-36 semaines, $2,36 \pm 0,97$ mg de fer
- à 41 semaines, $3,09 \pm 0,91$ mg de fer.

L'étude a trouvé une corrélation positive entre fer de réserve total des organes fœtaux et le poids de naissance, ainsi que l'âge gestationnel du fœtus. Cela a suggéré que les enfants prématurés avaient des réserves en fer à la naissance plus faibles que celles des enfants nés à terme.

De plus, la mesure du fer plasmatique maternel a montré que, chez les mères ayant une hypoferémie (fer plasmatique < 50 mg/100ml), les réserves hépatiques totales en fer et la concentration en fer dans le foie du fœtus étaient inférieures à celles des fœtus pour qui la mère avait un fer plasmatique au dessus de 80 mg/100ml.

TABLEAU XXXIV selon SINGLA et coll. (1983)

Storage iron measurements in the fetal livers in relation to maternal plasma iron.

Group	Range of maternal plasma iron	Mean maternal plasma iron	Mean gestational age	Liver		
				Weight	Concentration of storage iron	Total storage iron
	<u>ug/100 ml</u>		<u>Wk</u>	<u>g</u>	<u>mg/g wet weight</u>	<u>mg</u>
I	≤50.0(22)*	39.8±7.6†	27.3±7.9	52.1±35.3	0.022±0.007	1.18±1.07
II	50.1-80.0(34)	65.7±9.4	27.9±10.3	50.5±38.0	0.027±0.008	1.33±1.05
III	>80.0(52)	104.1±20.6	29.8±8.6	61.4±38.6	0.028±0.008	1.79±1.34
Total observations(108)		78.9±27.9	28.7±8.7	56.0±37.9	0.026±0.008	1.52±1.23
p value						
I vs III			NS‡	NS	∠0.005	∠0.05
II vs III			NS	NS	NS	NS
Correlation coefficient(<u>r</u>)				+0.1548	+0.3172	+0.4072
Regression coefficient(<u>b</u>)				+0.2103	+0.0910	+0.0179
p value				NS	∠0.001	∠0.001

*Figures in parentheses indicate sample size.

†Mean ± SD.

‡Not significant.

Cette corrélation significative entre la concentration en fer et le fer de réserve hépatique foetal, avec les niveaux de fer plasmatiques maternels suggèrent que les bébés nés de mères carencées en fer avaient des réserves hépatiques de fer inférieures.

Une autre étude, en Espagne, menée par GASPAR et coll. (1993), a proposé d'analyser l'influence du statut martial de la mère sur celui du nouveau-né.

Pour cela, 157 femmes espagnoles au stade du troisième trimestre de grossesse ont été choisies, âgées de 29 ans en moyenne. L'hémoglobine, l'hématocrite, le CCMH, le fer sérique et la ferritine sérique ont été mesurés dans le sang de la mère et du cordon ombilical. Le poids de naissance a aussi été pris en compte.

Les résultats montrèrent que les valeurs mesurées dans le sang du cordon ombilical étaient supérieures à celles dans le sang de la mère.

Une corrélation positive et significative existait entre l'hémoglobine et l'hématocrite de la mère et l'hémoglobine et l'hématocrite de son nouveau-né. De

même, il y avait une corrélation positive entre fer sérique maternel et fer sérique foetal.

De plus, les valeurs mesurées dans le cordon furent les mêmes, quelle que soit la ferritine maternelle, et ce, jusqu'à ce que la ferritine maternelle fut inférieure à 12 µg/l. Ensuite, dans ces conditions, la ferritine du cordon devint significativement plus basse (80,42 µg/l) pour ces bébés-là que la ferritine du cordon des nouveaux-nés de mères ayant une ferritine adéquate (> 123 µg/l).

Il semble donc que le statut martial de la mère détermine, du moins partiellement, le statut martial du fœtus, notamment lorsque la mère est carencée en fer.

Cependant, le risque de faible poids de naissance n'a pas été plus élevé parmi les nouveaux-nés de mères anémiques. Une corrélation inverse a même été trouvée entre hémoglobine maternelle et poids de naissance du nouveau-né : plus le bébé était gros, plus l'hémoglobine de la mère était basse à la naissance.

Il est possible que les demandes en fer auprès de la mère étaient accrues en cas de bébé de gros poids.

En France, quatre enquêtes ont tenté de préciser les répercussions d'une carence martiale chez la mère sur le statut hématologique du nouveau-né. Ces quatre enquêtes ont été menées en Région Parisienne entre 1980 et 1983, par BLOT et TCHERNIA, BLOT et PAPIERNIK, ZITTOUN et BLOT, sur plus de 500 couples mère-enfant.

Les résultats furent les suivants :

1 - A la naissance, la ferritine sérique du nouveau-né fut toujours très élevée quel que soit le statut martial de sa mère.

De plus, la ferritine n'était pas corrélée ni avec la ferritine maternelle, ni avec l'hémoglobine ou les indices érythrocytaires du nouveau-né, contrairement aux résultats des études précédentes de SINGLA et coll. (1983) et de GASPAR et coll. (1993).

Elle n'a pas varié en fonction de la supplémentation en fer maternelle et elle n'était pas plus basse lorsque la ferritine maternelle était, au moment de l'accouchement, inférieure à 12 µg/l.

L'observation à plus long terme a révélé cependant, le bénéfice des apports maternels en fer sur la constitution des réserves fœtales. Agés deux mois, les bébés de mères supplémentées en fer avaient une ferritine sérique significativement plus élevée (190 µg/l) que ceux de mère non supplémentées (130 µg/l).

2 - L'hémoglobine du nouveau-né n'était également pas corrélée à celle de sa mère : la corrélation existait seulement chez les femmes carencées en fer et non supplémentées, comme l'avait remarqué l'étude de GASPAR et coll. 1993). Il en fut de même à propos du volume corpusculaire moyen (VCM) et de la charge corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

3 - La carence en fer maternelle a retenti sur l'érythropoïèse fœtale :

- les nouveaux-nés ayant un VCM < 100 fl étaient nés de mères ayant une sidérémie moyenne de 0,70 mg/l et un VCM moyen de 82,6 fl.

- les bébés avec un VCM normal (> 100 fl) étaient nés de mères ayant une sidérémie moyenne de 1,33mg/l et un VCM de 93,3 fl.

Le bénéfice d'une supplémentation en fer pourrait donc se révéler tardivement à l'âge de huit semaines, ou plus.

On peut donc penser que le statut en fer de la mère a modulé la constitution des réserves martiales du fœtus, et s'il y avait pénurie de fer, la nécessité pour les deux partenaire d'éviter l'hypoxie, en préservant une hémoglobinosynthèse maternelle suffisante, devenait un objectif plus important que le stockage martial du fœtus.

Si la pénurie en fer se prolongeait, l'érythropoïèse fœtale pourrait, à son tour, cesser d'être prioritaire : une anémie microcytaire de carence d'apport se constituerait in utero.

Dans ce cas, une supplémentation en fer ne pourrait être que bénéfique.

IV - 4 - UTILITÉ DE LA SUPPLÉMENTATION SYSTÉMATIQUE ?

La supplémentation systématique est parue nécessaire parce qu'à la fin de la grossesse, un très grand nombre de femmes enceintes avaient des signes d'anémie. Pourtant, on sait que pendant la grossesse, toute la physiologie est bouleversée et il semble que la femme enceinte doit être considérée comme un adulte en bonne santé à part. Les modifications des constantes biologiques chez la femme enceinte n'ont peut-être pas la même signification que chez un adulte non enceinte.

L'étude de WHITTAKER et coll. (1996) a tenté de trouver s'il existait réellement un lien entre une faible concentration en hémoglobine chez la femme enceinte et un faible poids de naissance du bébé.

Cette étude anglaise a choisi, parmi 250 femmes, celles ayant eu une grossesse non compliquée, avec un bébé né après 37 semaines complètes de gestation.

Chez ces 69 femmes, on a mesuré plusieurs fois, leur volume plasmatique, avant, pendant et après leur grossesse. D'autres constantes hématologiques ont été

également mesurées (concentration et masse en hémoglobine, hématocrite, VGM, volume total en globules rouges), ainsi que les taux d'hormones placentaires. A l'accouchement, le nouveau-né et le placenta furent pesés.

Ces mesures ont montré plusieurs choses :

- Aucune femme avant la grossesse, n'était anémique, selon les critères de l'OMS : une concentration en hémoglobine ≥ 12 g/dl.

Parmi ces femmes, 13 % avaient un VGM < 82 fl ; cependant, au cours de leur grossesse, elles n'ont pas eu une plus grande baisse de concentration en hémoglobine que les autres et elles ont accru leur masse en hémoglobine comme les autres.

- A 28 semaines de grossesse, aucune femme n'avait une concentration en hémoglobine $< 10,5$ g/dl associée à une chute du VGM de plus de 6 fl ; à 36 semaines, 90 % étaient au dessus de ces valeurs ; puis 20 semaines après l'accouchement, 95 % de ces femmes n'avaient pas d'anémie.

On peut donc constater qu'ici, seulement 10 % des femmes ont une anémie en fin de grossesse, anémie qui disparaît quelques semaines après l'accouchement.

- Les diminutions de la concentration en hémoglobine et de l'hématocrite étaient visibles dès la 7^e semaine de grossesse.

A 12 semaines, ces changements progressifs résultaient principalement de l'augmentation du volume plasmatique. La concentration en hémoglobine ainsi que l'hématocrite ont continué à chuter jusqu'au terme.

- Les augmentations de la masse en hémoglobine et du volume total en hématies étaient maximales à 12-28 semaines de grossesse, et ce pour l'ensemble des 69 femmes.

- Les concentrations en hormone chorionique gonadotrophique et en human placental lactogen à 12 semaines n'étaient pas corrélées ni avec la concentration en hémoglobine, ni avec une autre constante hématologique.

- La corrélation du poids de naissance avec la concentration en hémoglobine et l'hématocrite à 36 semaines n'était pas significative, quand on a contrôlé l'effet du volume plasmatique.

- A 36 semaines, ni la masse d'hémoglobine, ni les changements de la concentration en hémoglobine, de l'hématocrite et du VGM par rapport aux valeurs avant la grossesse n'étaient significativement corrélés au poids de naissance, au poids placentaire ou au rapport poids du placenta sur poids de naissance.

WHITTAKER et coll. (1996) ont montré qu'une faible concentration en hémoglobine en fin de grossesse reflétait les changements du volume

plasmatique maternel plutôt qu'une mauvaise nutrition en fer de la mère. Cette faible concentration n'était pas corrélée à un mauvais rapport poids du placenta sur poids de naissance.

Elle remet donc en question l'utilité d'une supplémentation systématique en fer chez la femme enceinte.

On peut remarquer que la ferritine, marqueur des réserves en fer de l'organisme, n'est pas dosée dans le plasma. Une carence en fer, stade précédant l'anémie, ne peut pas être détectée dans cette étude. On peut alors se demander si les 69 femmes avaient des réserves importantes en fer ou non. Sachant que les résultats ont donné seulement 10 % de femmes anémiques en fin de grossesse, les femmes de l'étude avaient probablement des réserves martiales correctes avant la grossesse.

Cependant, cette étude laisse penser qu'une supplémentation martiale systématique est peut-être superflue chez des femmes n'ayant pas de carence avant leur grossesse.

CINQUIÈME CHAPITRE

EFFETS NÉFASTES DE LA SUPPLÉMENTATION EN FER

V - 1 - LE FER COMME PRO OXYDANT

V - 1 - 1) Les radicaux libres

L'oxydation doit être un phénomène contrôlé car elle peut être extrêmement néfaste pour l'organisme. Elle est utile puisqu'elle nous fournit l'énergie nécessaire au fonctionnement cellulaire. Mais ces phénomènes oxydatifs peuvent aussi produire des radicaux libres très destructeurs.

V - 1 - 1) 1) Définition et propriétés des radicaux libres

La définition de l'oxydation et des radicaux libres est purement chimique.

- L'oxydation est la perte d'électrons.
- Les radicaux libres sont des atomes ou des molécules ayant un électron périphérique célibataire, alors qu'habituellement, les électrons vont par paires.

Ce qui fait que ces radicaux libres vont avoir tendance, pour revenir à un état d'équilibre, à attirer tout électron à proximité ; cette propriété leur confère une puissance oxydative extrêmement importante puisqu'ils sont capables d'arracher un électron à une autre substance.

On peut citer plusieurs types de radicaux libres :

- l'anion superoxyde $O_2^{\circ-}$
- le radical hydroxyl OH° , le plus réactif, provenant de H_2O à laquelle un atome d'hydrogène a été arraché
- le radical peroxyde ROO° venant de n'importe quel radical hydrocarboné
- le radical thyl venant de l'oxydation de groupements sulfures, thiols
- le radical monoxyde d'azote NO° ...

Ils vont disparaître rapidement de plusieurs manières :

- en s'additionnant à une autre substance, en lui donnant la propriété radicalaire
- en donnant un électron à une autre substance qui va acquérir la propriété radicalaire
- en attirant un électron d'une substance Y, et perdre la propriété radicalaire. La substance Y a alors acquis cette propriété.

Lorsque deux radicaux libres vont se rejoindre et mettre en commun leur électron célibataire, le phénomène s'arrêtera.

La possibilité de réaction en chaîne est donc très importante. En outre, les précurseurs de ces radicaux libres sont également des substances à durée de vie très courte et qui sont susceptibles de se transformer facilement en radicaux libres. Ce sont l'eau oxygénée H_2O_2 et les radicaux $ROOH$.

V - 1 - 1) 2) Les différentes voies de production des radicaux libres

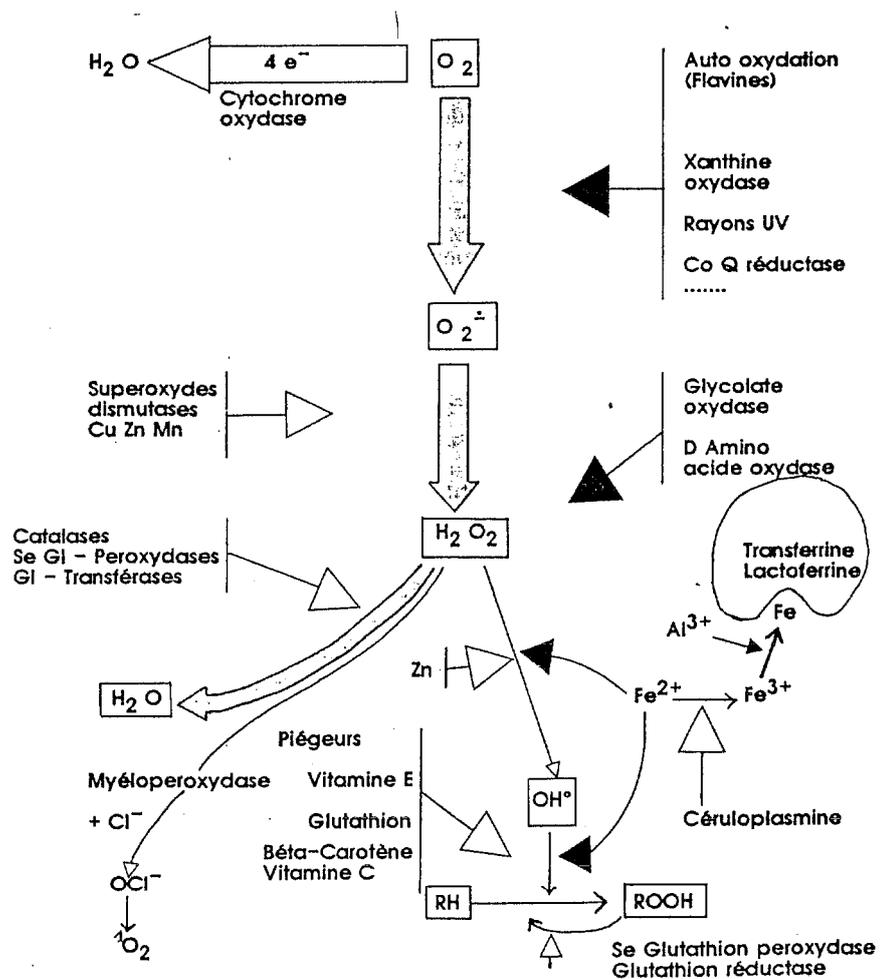
Les radicaux libres peuvent être produits dans des processus physiologiques et deviennent toxiques quand leur production dépasse le but initial : phénomènes inflammatoires passant à la chronicité, défense antibactérienne amenant à une destruction tissulaire. (VIALETTES, 1995)

- Réduction de l'oxygène moléculaire

Dans la mitochondrie, il y a, au cours de l'oxydation, transformation de l'oxygène vers l'eau grâce aux cytochromes oxydases. Physiologiquement, 3 à 5% de l'oxygène est dévié de cette voie, produisant l'anion $O_2^{\circ-}$.

FIGURE 35 selon FAVIER (1991)

Systèmes de production \blacktriangle , ou de protection \triangle contre les radicaux libres de l'oxygène.



- Voie des leucocytes

Au niveau de leurs membranes, $O_2^{\circ-}$ et OH° sont générés afin d'aller détruire les organismes étrangers que les leucocytes ont phagocytés.

- Le radical NO°

Il est produit dans les macrophages stimulés par les cytokines, lors les phénomènes inflammatoires et il peut avoir un rôle toxique. Par contre, il est produit favorablement dans les cellules de l'endothélium vasculaire, entraînant une vasodilatation.

- La peroxydation lipidique

Il s'agit de réaction en chaîne d'oxydation des acides gras polyinsaturés qui composent les membranes cellulaires lipidiques et les lipoprotéines. Un seul radical libre est capable de fragmenter plusieurs acides gras, aboutissant à la destruction complète d'une membrane cellulaire.

- Synthèse des prostaglandines

La transformation de l'acide arachidonique par les cyclooxygénases conduit à diverses prostaglandines et est associée à la production de radicaux libres, dans les vaisseaux, dans les plaquettes.

- Voie de la xanthine oxydase

L'O₂^{°-} est massivement produit lors d'une ischémie reperfusion dans un tissu, après l'activation de l'enzyme xanthine oxydase.

- Autres

Les radiations ionisantes et les rayons UV, des toxiques, l'alcool, certains antimétabolites (adriamycine...) sont producteurs de radicaux libres.

V - 1 - 1) 3) Les espèces actives de l'oxygène et leur formation

Les radicaux libres comportant un atome d'oxygène sont les plus fréquents dans l'organisme humain et sont appelés ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène.

Ces radicaux libres de l'oxygène sont des substances labiles, dont la durée de vie est très courte : 10⁻⁴ secondes en moyenne. Leur grande réactivité peut entraîner des dégâts cellulaires.

TABLEAU XXXVI selon SCHMUCK (1996)

Dénomination des principaux radicaux libres de l'oxygène et assimilés par leurs effets biologiques

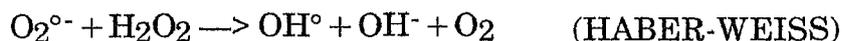
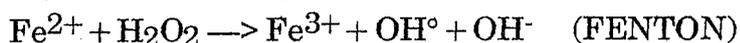
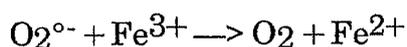
FORMULE	DENOMINATION	STABILITE
O ₂	Oxygène moléculaire	Stable
O ₂ ^{·-}	Ion superoxyde	Instable
HOOH	Peroxyde d'hydrogène	Assez stable
OH [·]	Radical hydroxyle	Très instable
O*	Oxygène singulet	Très instable

Les réactions de formation et d'interconversion de ces radicaux libres sont connues depuis plusieurs dizaines d'années grâce aux travaux FENTON en 1894 et ceux de HABER et WEISS en 1934.

Elles s'effectuent grâce à des métaux de transition qui sont actifs pendant le transfert d'électrons selon une réaction chimique simple :



Beaucoup de métaux peuvent être impliqués, les plus connus sont le cuivre et le fer, qui interviennent donc dans les réactions de FENTON et de HABER-WEISS.



Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) a un fort pouvoir oxydant et en présence d'ions ferreux, il se décompose selon la réaction de FENTON en radical hydroxyle (OH[·]).

Cette réaction est entretenue en présence d'anions superoxydes (O₂^{·-}) qui régénèrent le fer en le réduisant selon le cycle de HABER-WEISS.

V - 1 - 1) 4) Les défenses antiradicalaires de l'organisme

Différentes molécules présentes dans l'organisme sont capables de s'opposer aux réactions d'oxydation dues aux radicaux libres oxygénés, comme le montre la FIGURE 35 à la page 98. (VIALETTES, 1995)

- Certaines sont intracellulaires :
 - les enzymes telles que la SuperOxyde Dismutase (SOD), la catalase, la Se dépendante Gluthation Peroxydase (SeGPx)
 - la ferritine et autres séquestreurs de métaux de transition.
- D'autres sont extracellulaires : l'albumine, certains transporteurs du fer et du cuivre comme la transferrine, la céruleoplasmine, l'haptoglobine.
- Enfin, il y a des molécules à la fois intra- et extracellulaires : la vitamine E est le principal "scavenger" radicalaire ou "éboueur", la vitamine C ...

V- 1 - 1) 5) Radicaux libres et pathologies associées

Les radicaux libres participeraient aux mécanismes physiopathologiques :

- du vieillissement cutané
- de l'ischémie reperfusion
- des accidents vasculaires cérébraux et coronariens
- de l'athérogénèse
- de la cancérogénèse
- des processus dégénératifs neurologiques notamment dans la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson
- des maladies auto immunes : le diabète type 1, la polyarthrite rhumatoïde...

V - 1 - 1) 6) Mécanisme de la peroxydation lipidique

Le radical OH° est l'espèce radicalaire la plus réactive. Il attaque les lipides, les protéines, l'ADN et les sucres.

Au niveau des lipides, l'attaque radicalaire initie la peroxydation des membranes cellulaires et des lipoprotéines, comme l'explique la FIGURE 38 selon SCHMUCK (1996).

La peroxydation lipidique est une réaction en chaîne, qui a essentiellement pour cible les acides gras polyinsaturés des phospholipides membranaires et des lipoprotéines, en particulier l'acide arachidonique : c'est ce que montre la FIGURE 39 selon SCHMUCK (1996).

FIGURE 38 selon SCHMUCK (1996)

Formes actives de l'oxygène, peroxydation lipidique et points d'impact des systèmes protecteurs antiradicalaires

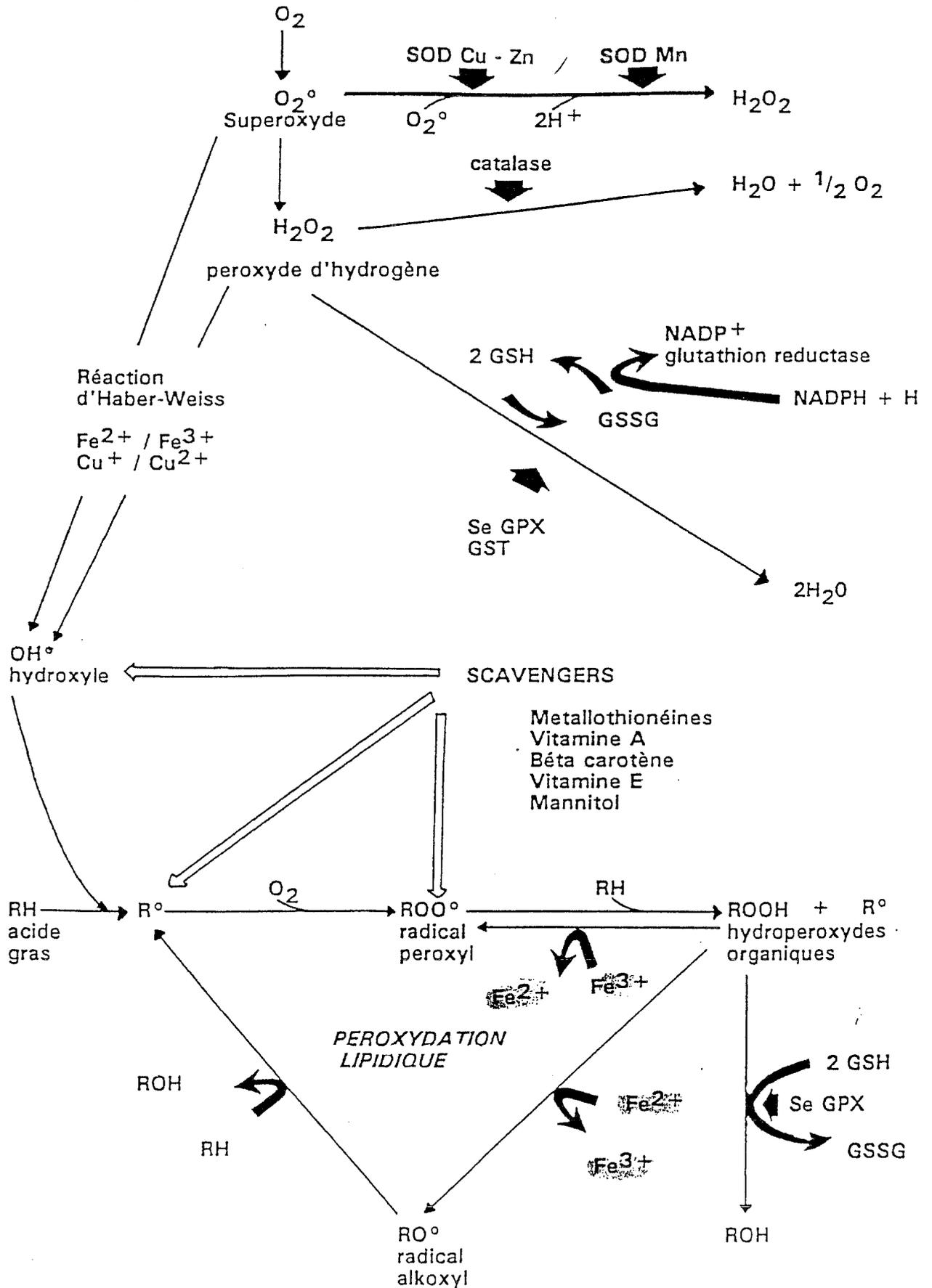
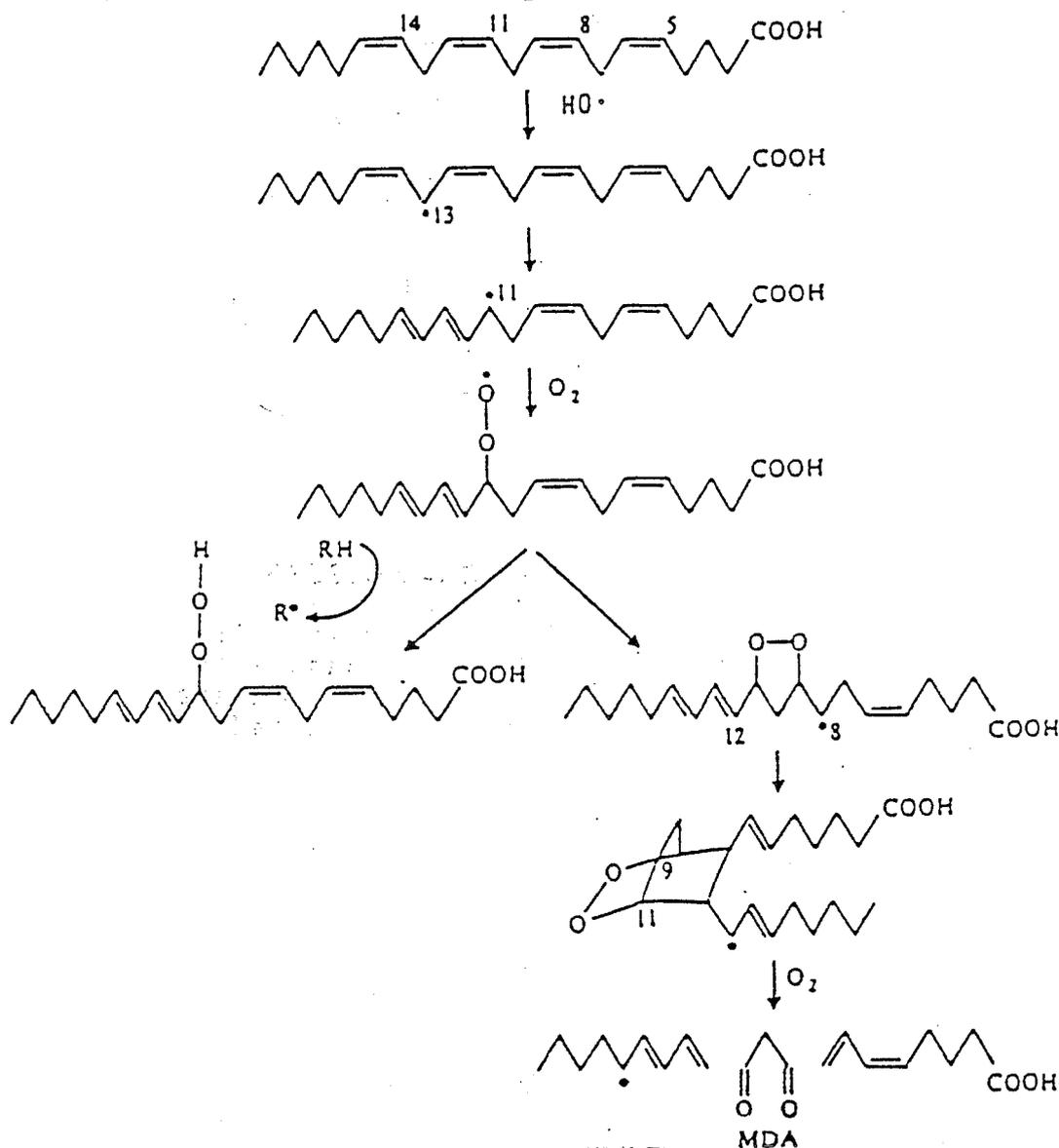
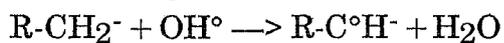


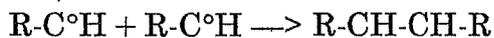
FIGURE 39 selon SCHMUCK (1996)
 Peroxydation de l'acide arachidonique



OH^\bullet arrache un atome d'hydrogène avec son électron à un des atomes de carbone de l'acide gras et se combine avec lui pour former de l'eau :

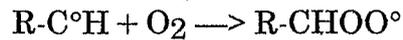


Le radical libre carboné ainsi formé subit un réarrangement moléculaire et donne un diène conjugué. Ceux-ci peuvent entrer en contact à l'intérieur de la membrane, et on obtient la liaison de deux acides gras:

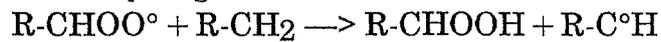


Ce radical libre carboné peut également réagir avec les protéines membranaires ou avec les apoprotéines.

Cependant, le devenir le plus probable de ces diènes conjugués est de se combiner à de l'O₂ pour former un radical peroxyde :



Les radicaux peroxydes, réactifs, attaquent les acides gras adjacents et leur arrachent de l'hydrogène :



Il y a formation d'un **hydroperoxyde** lipidique et d'un nouveau radical libre carboné.

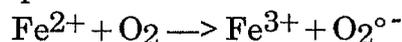
Cette réaction est l'étape de propagation de la peroxydation lipidique qui explique la réaction en chaîne.

L'accumulation d'hydroperoxydes dans la membrane altère sa fonction et peut entraîner sa rupture. De plus, les hydroperoxydes se décomposent en plusieurs produits cytotoxiques, notamment des aldéhydes comme le malondialdéhyde et le 4-hydroxynonéal qui sont des marqueurs de la peroxydation lipidique.

V - 1 - 2) Rôle du fer dans les phénomènes oxydatifs

La FIGURE 39 bis selon CROSS et coll. (1987) à la page suivante, montre que le fer peut être impliqué à au moins trois niveaux du stress oxydant.

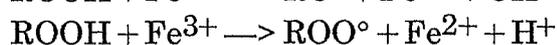
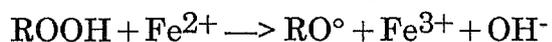
- Le fer peut intervenir dans le transfert des électrons avec l'oxygène :



L'anion superoxyde se dismute alors et forme H₂O₂ entraînant la formation des OH[°] par les réactions de FENTON et de HABER-WEISS.

- Le fer est aussi impliqué dans la production de O₂^{°-} et de OH[°] en accélérant l'oxydation non enzymatique de molécules telles que l'adrénaline ou le glutathion.

- En présence de lipides contenant des traces d'hydroperoxydes lipidiques ROOH, les ions ferreux permettent la décomposition de ces peroxydes en radicaux alkoxydes RO[°] et peroxydes ROO[°] :



Ces radicaux alkoxyles RO° et peroxyes ROO° peuvent arracher un H° à un carbone d'un autre acide gras, permettant ainsi la propagation de la peroxydation lipidique. (SCHMUCK, 1996)

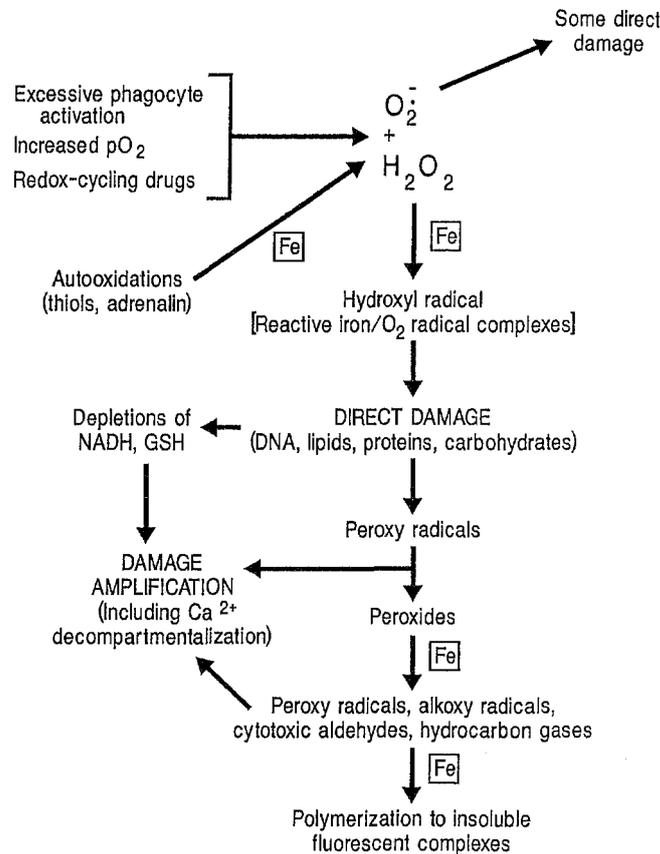
FIGURE 39 bis selon CROSS et coll. (1987)

Mechanisms of cellular damage in oxidative stress.

Une "redox-cycling drug" est une substance qui est réduite in vivo en un radical, puis qui réagit avec l'oxygène O_2 pour régénérer la substance et former un radical superoxyde $O_2^{\circ-}$.

GSH : glutathion réduit

NADH : nicotinade- adénine dinucléotide réduit



Par conséquent, le fer ferreux est capable de faciliter la formation des O_2° et OH° , mais également de propager la dégradation des acides gras par les OH° et ainsi aggraver la peroxydation lipidique.

Les dégâts provoqués par une surcharge en fer sont bien connus, alors que le mécanisme physiopathologique qui provoque ces lésions dans l'organisme n'est élucidé que depuis peu. L'action directe du fer sur la génération des radicaux OH° , formes radicalaires extrêmement agressives, n'a été mise en évidence que récemment, grâce à l'utilisation de rats ayant une surcharge martiale.

En utilisant la technique de résonance électronique de spin ou ESR, KADIISKA et coll. (1995) ont pu détecter in vivo la formation des OH°. Ils ont étudié trois groupes de rats nourris par trois régimes différents, pendant dix semaines :

- soit un régime apportant 1255 mg/kg de fer sous forme de citrate de fer
- soit un régime apportant 35 mg/kg de fer sous forme de citrate de fer
- soit un régime sans fer, mais comprenant la même quantité de citrate que dans le régime surchargé en fer.

Puis, des échantillons de bile furent prélevés chez les rats et analysés par ESR. Afin d'approfondir le rôle du fer dans la génération des OH°, certains échantillons reçurent avant analyse une quantité de Déféroxamine, chélateur des ions ferriques. Les enzymes hépatiques, ainsi que la concentration sérique en fer et la capacité totale de fixation de la transferrine ont été mesurées.

Les résultats montrèrent l'action toxique du citrate ferrique sur les rats surchargés en fer chez qui, il y avait eu génération de OH°. Par contre, dans les deux groupes de rats témoins, les spectres de ESR ne révélèrent aucune présence de OH°.

En outre, le déféroxamine a totalement inhibé la génération des OH° chez les rats surchargés en fer : c' est une preuve supplémentaire que la génération des OH° est fer-dépendante.

Après dix semaines de régime surchargé en fer, les dépôts de fer sur le foie ou dans la bile des rats n'étaient pas supérieurs à ceux chez les rats des groupes témoins. Les radicaux libres ont donc été produits alors que la concentration en fer dans le foie était relativement basse et non détectable au microscope électronique. De plus, l'absence de changements significatifs dans l'activité des enzymes hépatiques montre que des lésions hépatiques sont indétectables dans les conditions de l'étude. Pourtant, une augmentation du fer sérique (280 contre 180 µg/dl) a été mesurée chez les rats surchargés en fer. L'étude de KADIISKA et coll. (1995) a montré que la génération des OH° précède les lésions hépatiques et se produit alors qu'il n'y a qu'un accroissement modéré du fer sérique.

V - 2 - LE STRESS OXYDANT AU COURS DE LA GROSSESSE

Au cours de diverses expériences in vitro et in vivo chez la femme, il est apparu que la grossesse était une période pendant laquelle, la femme était soumise à un stress oxydant et une peroxydation lipidique beaucoup plus importants. En outre, chez des femmes ayant une grossesse à risque, cela était encore plus net.

V - 2 - 1) Peroxydation lipidique et grossesse normale

Parmi ces études sur le stress oxydant et la grossesse, quelques unes sont exposées ci-après.

Au Japon, TAKEHARA et coll. (1990) a examiné les variations en lipoperoxydes et en antioxydants dans le sang fœtal et maternel, ainsi que dans le placenta au cours de la grossesse. In vitro, la formation de lipoperoxydes a été également étudiée dans le placenta.

La concentration en lipoperoxydes a augmenté dans le sang maternel alors que la grossesse avançait : elle était 1,6 fois plus élevée chez les femmes au terme de leur grossesse que chez les femmes non enceintes.

TABLEAU XXXX selon TAKEHARA et coll. (1990)

Concentration en lipoperoxydes dans le sang des différentes femmes étudiées (le nombre de femmes est indiqué entre parenthèses)

		Lipoperoxydes (nmol/ml sang)
		Moyenne \pm écart-type
Femmes non-enceintes		3,81 \pm 1,43 (11)
Enceintes	5-9 sem.	3,21 \pm 0,96 (21)
	10-19 sem.	4,05 \pm 1,22 (8)
	20-29 sem.	4,80 \pm 1,66 (20)
A terme	- 41 sem.	6,17 \pm 2,38 (26)*
Cordon ombilical		1,86 \pm 0,24 (6)**

* : statistiquement différent des femmes non-enceintes ($p < 0,01$)

** : statistiquement différent de ceux à terme ($p < 0,025$)

Par contre, la concentration dans le cordon ombilical était seulement égale à 30% de la concentration maternelle à terme.

Dans le placenta, alors que la concentration en lipoperoxydes a varié au début de la grossesse, la valeur moyenne était plus élevée qu'en fin de grossesse :

- 228,9 nmol/g de poids humide à 5-11 semaines
- 253,7 nmol/g de poids humide à 12-15 semaines
- 114,9 nmol/g de poids humide à 37-42 semaines

L'étude des antioxydants a été faite par la mesure de l'activité des enzymes SOD (superoxyde dismutase), catalase et GPx (gluthation peroxydase) et la mesure de la concentration en α -tocophérol dans le placenta.

Seules des variations ont été notées pour la SOD et la catalase, dont l'activité s'est accrue avec la progression de la grossesse.

In vitro, la formation de lipoperoxydes dans le placenta est plus rapide en début de grossesse qu'en fin de grossesse :

- à 7 semaines de gestation, la production est de 3,3 nmol/heure,
- à 40 semaines, elle est inférieure à 1 nmol/heure après 3 heures.

TAKEHARA et coll. (1990) ont donc montré que la peroxydation lipidique dans le sang était accrue chez la femme enceinte et ce, au fur et à mesure que la grossesse progressait.

Cependant, la formation de lipoperoxydes restait plus élevée dans le sang maternel que dans le sang du cordon.

De plus, la concentration en lipoperoxydes dans le placenta était supérieure à celle dans les vaisseaux sanguins en début de grossesse. Puis, elle a diminué alors que la gestation progressait, tandis que l'activité de la SOD et de la catalase augmentait.

Cela a suggéré que le placenta lui-même jouait un rôle dans les mécanismes de défense qui maintenaient un taux de lipoperoxydes inférieur dans le sang foetal et protégeaient le fœtus de l'oxydation.

Toujours au cours de la grossesse normale, WANG et coll. (1991a) ont associé l'étude des prostaglandines et celle de la vitamine E au cours de la grossesse normale.

En effet, prostacycline et thromboxane sont des métabolites de l'acide arachidonique et ont une action biologique opposée : la prostacycline est vasodilatatrice et inhibitrice de l'aggrégation plaquettaire. Un équilibre entre les actions de la prostacycline et du thromboxane est nécessaire au bon fonctionnement vasculaire et à la stabilité plaquettaire durant la grossesse.

Les lipoperoxydes sont liés à la synthèse des prostaglandines puisqu'ils sont produits essentiellement à partir de l'acide arachidonique. A faible

concentration, les lipoperoxydes stimulent la cyclooxygénase, mais à forte concentration, ils inhibent la cyclooxygénase et la prostacycline synthase et diminuent donc la production de prostacycline.

Par contre, la synthèse de thromboxane n'est pas affectée par les lipoperoxydes.

La vitamine E a un rôle antioxydant et freine l'attaque radicalaire des lipides.

Un total de 82 femmes enceintes et de 30 femmes non enceintes ont participé à l'étude, ayant entre 20 et 40 ans et n'absorbant ni vitamine E, ni aspirine. Les dosages ont été faits à différents stades de la grossesse, dans le sang maternel.

- La concentration sérique de vitamine E était significativement plus élevée au premier trimestre de la grossesse ($5,82 \pm 0,15 \mu\text{g/ml}$) par rapport aux femmes non enceintes ($5,18 \pm 0,09 \mu\text{g/ml}$) et elle a augmenté significativement et progressivement jusqu'au terme ($8,02 \pm 0,36 \mu\text{g/ml}$).

Le taux de lipoperoxydes était significativement plus élevé au premier trimestre de la grossesse ($3,36 \pm 0,07 \text{ nmol/ml}$) par rapport aux femmes non enceintes ($2,41 \pm 0,02 \text{ nmol/ml}$) et il est resté significativement élevé jusqu'au terme ($3,45 \pm 0,09 \text{ nmol/ml}$).

Le rapport vitamine E / lipoperoxydes a donc augmenté en faveur de la vitamine E durant la grossesse.

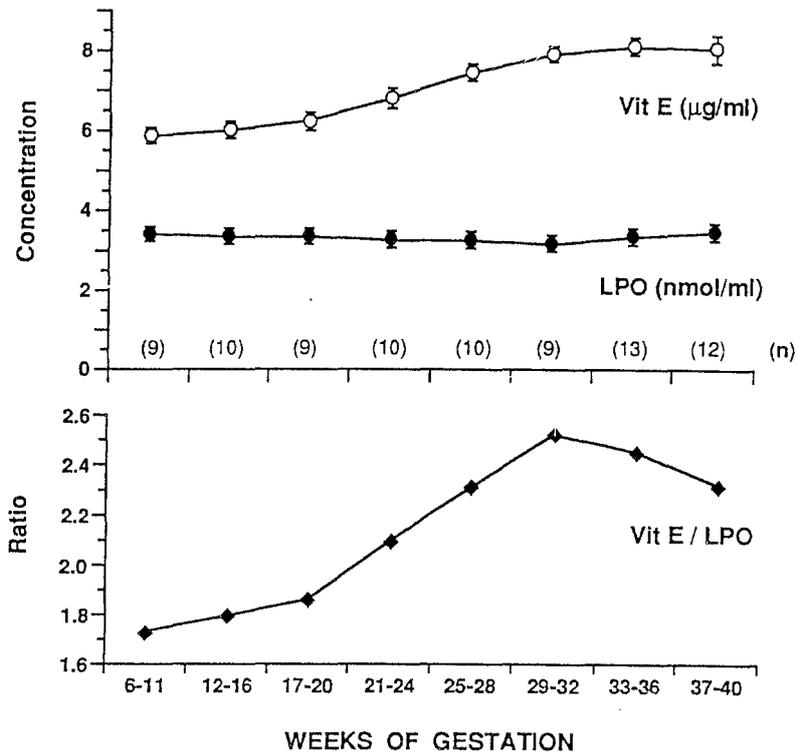
Les réactions d'oxydation et d'antioxydation se sont accrues en parallèle, alors que la grossesse progressait, comme le montre la FIGURE 41 selon WANG et coll. (1991a), page suivante.

- La concentration plasmatique de prostacycline était significativement inférieure au premier trimestre de grossesse ($115 \pm 3 \text{ pg/ml}$) par rapport aux femmes non enceintes ($162 \pm 2 \text{ pg/ml}$) et elle a augmenté significativement et progressivement jusqu'au terme ($169 \pm 8 \text{ pg/ml}$).

La concentration plasmatique de thromboxane était significativement plus élevée au premier trimestre de la grossesse ($154 \pm 6 \text{ pg/ml}$) par rapport aux femmes non enceintes ($102 \pm 2 \text{ pg/ml}$). Elle a augmenté ensuite jusqu'à 12-16 semaines ($169 \pm 7 \text{ pg/ml}$) et a progressivement chuté pendant le reste de la grossesse ($106 \pm 6 \text{ pg/ml}$).

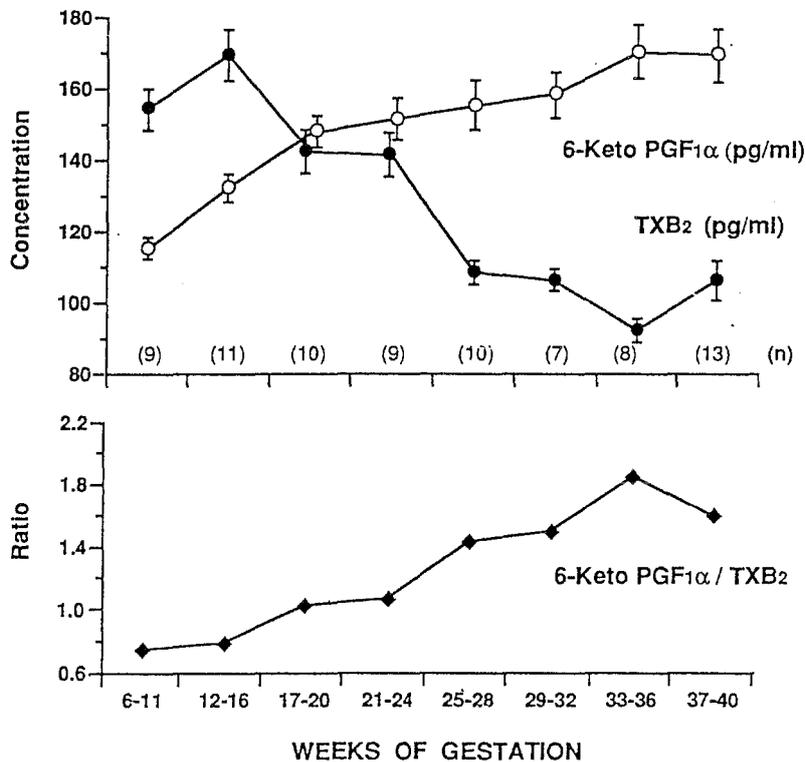
C'est ce qu'explique la FIGURE 42 selon WANG et coll. (1991a), à la page qui suit.

FIGURE 41 selon WANG et coll. (1991a).



. Top, Maternal serum concentrations of vitamin E (*Vit E*) and lipid peroxides (*LPO*) throughout gestation in normally pregnant women. Data represent mean \pm SE. Bottom, Ratios of mean concentrations of vitamin E to lipid peroxides throughout gestation.

Figure 42 de WANG et coll. (1991a)



. Top, Maternal plasma concentrations of 6-keto-PGF_{1α} and TxB₂ throughout gestation in normally pregnant women. Data represent mean \pm SE. Bottom, Ratios of mean concentrations of 6-keto-PGF_{1α} to TxB₂ throughout gestation.

Le rapport prostacycline / thromboxane augmentait progressivement avec l'avancée de la gestation. Cette augmentation était fortement corrélée avec l'augmentation du rapport vitamine E / lipoperoxydes, le coefficient de corrélation étant de 0,94.

Ces chiffres ont donc montré que, tandis que la grossesse normale progressait, l'activité antioxydante de la vitamine E et l'action vasodilatatrice de la prostacycline étaient peu à peu favorisées.

V - 2 - 2) Peroxydation lipidique et prééclampsie

L'activité radicalaire est particulièrement importante chez la femme prééclamptique. De plus, une hypothèse expliquant l'hypertension induite par la grossesse impliquerait un accroissement du stress oxydant. Cet accroissement serait dû à soit une plus importante production de radicaux libres, soit un dysfonctionnement des systèmes antioxydants.

Parce qu'il est déjà connu qu'un déséquilibre existe dans le rapport prostacycline / thromboxane en faveur du thromboxane lors de la prééclampsie, WANG et coll. (1991b) a tenté d'établir un lien entre la production des prostaglandines et l'activité oxydative. Une étude similaire à la précédente a été alors effectuée en comparant la grossesse normale et la grossesse prééclamptique.

WANG et coll. (1991b) ont fait des dosages sanguins à 36 et 40 semaines de grossesse à partir de :

- 12 femmes avec une grossesse normale
- 16 femmes avec une prééclampsie modérée, soit une pression artérielle $\geq 130/90$ mm Hg, une protéinurie $< 2+$ et pas d'œdème
- 19 femmes avec une prééclampsie sévère, soit une pression artérielle $\geq 160/110$ mm Hg, une protéinurie $\geq 2+$ avec œdème.

Toutes les femmes étaient âgées de 20 à 40 ans et n'absorbaient ni vitamine E, ni aspirine.

- La concentration en peroxydes lipidiques était significativement accrue dans la prééclampsie modérée ($3,94 \pm 0,16$ nmol/ml), par rapport à celle de la grossesse normale ($3,45 \pm 0,09$ nmol/ml), et encore plus élevée dans la prééclampsie sévère ($5,26 \pm 0,15$ nmol/ml).

La concentration en vitamine E était inchangée dans la prééclampsie modérée ($7,55 \pm 0,25$ µg/ml), mais significativement diminuée dans la prééclampsie sévère ($4,83 \pm 0,11$ µg/ml), par rapport à celle de la grossesse normale ($8,02 \pm 0,36$ µg/ml).

• La concentration plasmatique de thromboxane n'était pas modifiée dans la prééclampsie modérée (92 ± 2 pg/ml), mais significativement accrue dans la prééclampsie sévère (213 ± 8 pg/ml), par rapport à celle de la grossesse normale (106 ± 6 pg/ml).

La concentration plasmatique de prostacycline était significativement diminuée à la fois dans la prééclampsie modérée (120 ± 4 pg/ml) et la prééclampsie sévère (110 ± 3 pg/ml), par rapport à celle de la grossesse normale (169 ± 8 pg/ml).

La TABLEAU XXXXIII selon WANG et coll. (1991b) montre l'évolution des 2 rapports thromboxane / prostacycline et lipoperoxydes / vitamine E.

TABLEAU XXXXIII selon WANG et coll. (1991b)

Moyenne des rapports thromboxane / prostacycline et peroxydes lipidiques / vitamine E

	thromboxane / prostacycline	peroxydes lipidiques / vitamine E
Grossesse normale	0,63	0,43
Prééclampsie modérée	0,77	0,52
Prééclampsie sévère	1,94	1,09

Ils étaient plus élevés dans la prééclampsie modérée que dans la grossesse normale, et encore plus élevés dans la prééclampsie sévère. La relation entre les 2 rapports était linéaire et fortement corrélée, avec un coefficient de corrélation de 0,997.

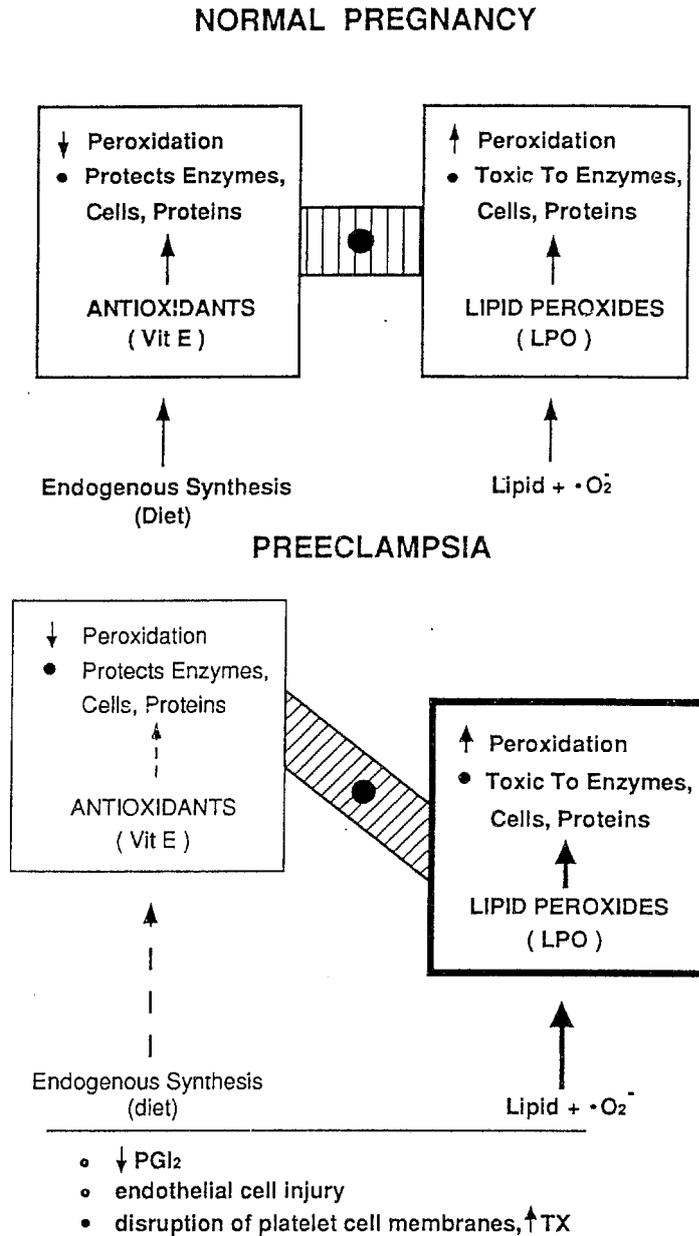
Les résultats de WANG et coll. (1991b) ont montré que la prééclampsie était associée à un déséquilibre non seulement entre thromboxane et prostacycline, mais aussi entre lipoperoxydes et activité antioxydante. Ces déséquilibres étaient corrélés et ont favorisé progressivement le thromboxane et les lipoperoxydes avec la sévérité de la prééclampsie. Cela correspondait aux symptômes cliniques de ce désordre.

Les auteurs ont proposé que le déséquilibre entre lipoperoxydes et vitamine E pouvait aboutir à :

- une baisse de la synthèse de la prostacycline et une lésion des cellules endothéliales, dans la prééclampsie modérée, et
- associée à une perturbation des membranes cellulaires des plaquettes entraînant une augmentation de la production du thromboxane, dans la prééclampsie sévère.

FIGURE 44 selon WANG et coll. (1991b)

Comparaison de l'équilibre dans les effets biologiques des antioxydants et des lipoperoxydes au cours de la grossesse normale avec le déséquilibre lipoperoxydes augmentés / vitamine E diminuée au cours de la grossesse prééclampsique.



D'autres auteurs ont étudié la formation de radicaux libres et de la peroxydation lipidique dans les éléments du sang tels que les hématies et les plaquettes des femmes prééclampsiques.

- Au niveau des hématies

WISDOM et coll. (1991) ont étudié s'il existait des différences entre les systèmes antioxydants des femmes enceintes normotendues et ceux des femmes prééclamptiques.

Il y avait 4 groupes de femmes pour cette étude :

- 25 femmes non enceintes en bonne santé
- 16 femmes enceintes et normotendues
- 19 femmes enceintes avec une hypertension sans protéinurie
- 13 femmes enceintes avec une hypertension et une protéinurie.

Il n'y avait pas de différence significative entre les 4 groupes pour l'âge (22 à 26 ans) et le stade de la grossesse (36 à 38 semaines).

L'hypertension induite par la grossesse était définie par :

- une pression diastolique ≥ 90 mm Hg développée après 20 semaines de grossesse et ayant régressé à ≤ 6 semaines de post partum
- une protéinurie $\geq +$ sur le test ou une excrétion de protéines > 300 mg/24 heures.

Dans cette étude, 4 composants des systèmes antioxydants ont été mesurés afin de refléter le stress oxydant au travers de la membrane cellulaire :

- extracellulaires : les thiols plasmatiques et la céruléoplasmine
- intracellulaires : les thiols de lysat d'hématies et la SOD des hématies.

Les groupements thiols sont transformés en groupes disulfures par l'oxydation radicalaire et leur taux diminuerait donc avec l'accroissement de l'oxydation ; cependant, ils ne sont pas spécifiques de l'activité oxydative. Les thiols des hématies représentent surtout le glutathion qui a un rôle antioxydant spécifique.

La céruléoplasmine transforme le fer ferreux, catalyseur de l'oxydation, en fer ferrique alors que la SOD détoxifie spécifiquement l'anion superoxyde. Ces 2 antioxydants ont un rôle enzymatique et leurs taux seraient donc augmentés avec l'accroissement de l'oxydation.

Les hématies ont été choisies parce qu'elles sont facilement accessibles et parce qu'elles peuvent être lésées lors de l'hypertension induite, comme l'a montré SAMUELS et coll. (1987).

Les résultats sont résumés dans le TABLEAU XXXXV de WISDOM et coll. (1991) à la page suivante.

Dans le groupe à grossesse normale, le taux de thiols plasmatiques était diminué alors que le taux de céruléoplasmine était augmenté, par rapport au groupe de femmes non enceintes.

TABLEAU XXXXV de WISDOM et coll. (1991)

Niveaux des antioxydants dans des groupes de femmes enceintes normotendues et de femmes avec une hypertension induite par la grossesse comparées à un groupe contrôle de femmes non-enceintes

	Nonpregnant (mean \pm SD)	Normotensive pregnant		PIH without proteinuria		PIH with proteinuria	
		Mean \pm SD	p Value	Mean \pm SD	p Value	Mean \pm SD	p Value
Plasma thiols (U/L)	466 \pm 59	292 \pm 85	<0.001	301 \pm 96	<0.001	251 \pm 82	<0.001
Ceruloplasmin (mg/100 ml)	19 \pm 11	29 \pm 10	<0.005	27 \pm 9	<0.05	35 \pm 8	<0.001
Lysate thiols (U/L)	288 \pm 112	453 \pm 197	<0.005	279 \pm 123	NS	313 \pm 115	NS
Superoxide dismutase (μ g/ml)	62 \pm 29	39 \pm 15	<0.005	38 \pm 24	<0.01	29 \pm 16	<0.005

p Values shown where results are of significant difference from the nonpregnant group. PIH, Pregnancy-induced hypertension; NS, not significant.

Ces variations pouvaient être associées au stress oxydant, mais la céruléoplasmine étant un marqueur d'autres lésions tissulaires, il était difficile de conclure.

Le taux de thiols de lysat était également accru dans la grossesse normale. Les hématies avaient donc une plus grande protection contre l'attaque des radicaux libres. Il serait possible que de tels changements étaient nécessaires afin de protéger la femme enceinte de l'augmentation de production de radicaux libres.

L'activité de la SOD dans la grossesse normale était réduite, pouvant refléter une baisse de la formation de l'enzyme due à une faible oxydation intracellulaire, ou une inactivation de l'enzyme.

Alors si l'inactivation enzymatique était liée à la pathogénésie de l'hypertension induite, l'activité de la SOD devrait être encore plus diminuée dans le groupe des femmes hypertendues. L'activité de la SOD était inférieure dans le groupe des femmes hypertendues avec protéinurie, mais de manière non significative.

Dans les deux groupes de femmes hypertendues, le taux de thiols de lysat était inférieur à celui du groupe normotendu, indiquant que les systèmes de défense dans l'hématie étaient amoindris dans l'hypertension.

Le taux de céruléoplasmine était plus élevé dans le groupe de femmes hypertendues avec protéinurie que dans celui des femmes hypertendues sans protéinurie, reflétant la présence d'un plus grand stress oxydant dans l'hypertension sévère.

WISDOM et coll. (1991) ont montré des modifications des antioxydants dans les hématies et ont postulé qu'un dysfonctionnement des hématies intervenait dans le développement de l'hypertension induite par la grossesse.

- Au niveau des plaquettes

La peroxydation lipidique peut également atteindre d'autres éléments de l'organisme et l'étude italienne de GARZETTI et coll. (1993) s'est penchée sur les membranes plaquettaires.

La fluidité membranaire est favorisée par la présence d'acides gras insaturés et elle est diminuée par le cholestérol et les acides gras saturés des phospholipides.

La composition des membranes plaquettaires, la fluidité membranaire et la peroxydation lipidique (par la mesure des diènes conjugués) ont été étudiées chez 20 femmes enceintes normotendues et chez 20 femmes prééclamptiques, toutes à 28-32 semaines de grossesse.

La concentration en cholestérol était significativement supérieure dans les plaquettes des femmes prééclamptiques, alors que la concentration en phospholipides était semblable.

Cependant chez les femmes prééclamptiques, la composition des phospholipides révéla une proportion plus grande en acides gras insaturés et la fluidité membranaire apparut également supérieure.

La présence de lipoperoxydes était plus forte chez les femmes prééclamptiques puisque les diènes conjugués étaient plus nombreux dans leurs membranes plaquettaires.

TABLEAU XXXXVI selon GARZETTI et coll. (1993)

Concentrations lipidiques, peroxydes, et fluidité membranaire dans les plaquettes chez des femmes enceintes

	Normotensive	Preeclamptic	P
N	20	20	
Cholesterol (nmol/mg protein)	102.8 ± 4.6	128.1 ± 5.3	<.001
Phospholipid (nmol/mg protein)	171.4 ± 3.2	173.1 ± 3.7	NS
Cholesterol/phospholipid (mol/mol)	0.60 ± 0.06	0.74 ± 0.07	<.001
Unsaturated/saturated fatty acids (mol/mol)	0.27 ± 0.03	0.49 ± 0.03	<.001
Lipid peroxides (nmol conjugated dienes/mg protein)	1.58 ± 0.11	2.88 ± 0.19	<.001
Membrane fluidity (1/diphenylhexatriene polarization)	3.356 ± 0.025	3.584 ± 0.055	<.001

NS = not significant.

Data are presented as mean ± SD.

Une anomalie structurale des membranes plaquettaires accompagne donc la prééclampsie, car il y a une modification de la composition des lipides membranaires. Cette altération ainsi que la présence de lipoperoxydes peut nuire aux différentes fonctions des plaquettes telles que le transport, mais aussi favoriser l'agrégation plaquettaire et la destruction.

Pourtant, cet accroissement en cholestérol est contradictoire avec celui de la fluidité membranaire, puisque le cholestérol augmente la rigidité. Il est possible que la plus grande concentration en acides gras insaturés dans les phospholipides compense la plus grande quantité de cholestérol.

Quoiqu'il en soit, l'étude de GARZETTI et coll. (1993) trouve une peroxydation lipidique supérieure dans les plaquettes des femmes prééclamptiques, alors qu'avec WISDOM et coll. (1991), elle l'est également dans les hématies.

V - 2 - 3) Radicaux libres et diabète gestationnel

La grossesse diabétique est associée à un risque accru de malformations fœtales pour des raisons encore mal connues.

Il y a une dizaine d'années, FREINKEL suggéra l'hypothèse suivante : l'altération de la qualité du mélange de nutriments offerts à l'embryon était la clé de toutes les erreurs dans l'embryogénèse dans la grossesse diabétique (ERIKSSON et coll., 1991). En effet, au début de la grossesse, des périodes d'hypoglycémies et d'hyperglycémies maternelles peuvent causer des perturbations dans l'embryogénèse. De même, des concentrations élevées en lipides, notamment en corps cétoniques et des concentrations élevées en acides aminés branchés dans la circulation maternelle contribuent à des malformations embryonnaires.

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont constaté ces problèmes, mais aucune n'explique totalement les mécanismes de ces malformations fœtales dans la grossesse diabétique, peut-être parce que l'élément essentiel de ces mécanismes est encore inconnu.

Dans une récente étude *in vivo*, sur des rats diabétiques, il apparut que le métabolisme des trois classes majeures de nutriments (glucides, lipides et protéines) ainsi que la variation du poids maternel au cours de la grossesse, étaient liés au développement morphologique de l'embryon.

Par conséquent, le maintien des concentrations normales en produits de toutes les classes de nutriments, et non pas seulement en glucose, peut être important pour l'avenir du fœtus et pour sa croissance normale.

Dans une étude in vitro de ERIKSSON et coll. (1991), le but était d'évaluer si la génération de radicaux libres était impliquée dans les perturbations de l'embryogénèse.

Des embryons de rats de 9 jours furent incubés 48 heures dans du glucose. Les effets sur leur développement d'enzymes antioxydantes furent déterminés. Lorsque la SOD, la catalase et la GPx furent mises dans le milieu de culture, elles protégèrent contre les retard de croissance et les malformations des embryons, induites par le glucose.

La conclusion fut que le glucose, au moins partiellement, cause une mauvaise embryogénèse in vitro par la production de radicaux libres de l'oxygène. Une augmentation de ces radicaux libres dans les tissus embryonnaires serait donc directement reliée au risque de malformation fœtale.

V - 3 - GROSSESSE, PEROXYDATION LIPIDIQUE ET FER

Puisque le fer peut générer des radicaux libres et que la grossesse est une période de la vie où le stress oxydant est accru, il apparaît clair que le fer peut avoir un rôle négatif chez la femme enceinte. Le fer chez la femme enceinte va potentialiser la formation des radicaux libres de l'oxygène et de lipoperoxydes et va donc potentialiser les lésions des tissus consécutives à l'attaque radicalaire.

La supplémentation en fer systématique de la femme enceinte ne devient alors pas sans danger.

Cependant, le fer dans l'organisme n'est normalement pas libre puisque c'est sous forme liée à une protéine que le fer est transporté ou stocké. La question qui se pose est : sous quelles formes présentes in vivo le fer potentialise-t-il les réaction radicalaires?

Ce peut être toutes les molécules fixant le fer : la transferrine, l'hémoglobine, la ferritine, ou encore le pool de fer intra-cellulaire lié à de faibles chélateurs (citrate, ATP ou ADP). (CROSS et coll., 1987)

Un lien entre prééclampsie, stress oxydant et transporteurs du fer a été recherché par l'étude récente de HUBEL et coll. (1996). Elle a cherché à savoir si la transferrine et la céruléoplasmine avaient un rôle antioxydant dans le sang.

L'étude a consisté à mesurer, dans le sang maternel, le fer sérique, la capacité de fixation du fer, et le malondialdéhyde, avant la délivrance, à 24 et 48 heures de post partum. Dans un sous échantillon avant délivrance, la spectroscopie par résonance paramagnétique a été utilisée pour mesurer la concentration en transferrine diferrique, transferrine totale et céruléoplasmine et pour examiner les interactions possibles des hydroperoxydes avec l'hémoglobine et la transferrine.

Il y avait :

- 19 femmes ayant une grossesse non compliquée
- 17 femmes avec une prééclampsie, soit une pression artérielle > 140/90 mm Hg après 20 semaines, une protéinurie > 500 mg/24 heures ou > 2+ et une hyperuricémie > 5,5 mg/dl à terme.

Avant la délivrance, les mesures montrèrent que chez les femmes prééclamptiques :

- la concentration en fer sérique était 46% plus forte, avec 126 µg/dl en moyenne contre 86 µg/dl.
- la saturation de la transferrine était doublée, avec 35% contre 18%.
- la concentration en malondialdéhyde était 50% plus forte, avec une moyenne de 2,1 nmol/ml contre 1,3 nmol/ml.
- tandis que la capacité totale de fixation du fer était 14% plus faible, avec 411 µg/dl contre 480 µg/dl en moyenne.

A 48 heures de post partum, les différences entre les femmes normotendues et les femmes prééclamptiques n'étaient plus observées pour ces indices.

En ce qui concerne la céruléoplasmine, sa concentration avant délivrance n'était pas significativement différente dans les 2 groupes. Le rapport céruléoplasmine / transferrine diferrique était cependant diminué dans la prééclampsie.

La concentration en malondialdéhyde avant délivrance était corrélée positivement avec la saturation de la transferrine et négativement avec la capacité de fixation de la transferrine (l'apotransferrine).

La spectroscopie a montré que la libération de fer à partir de l'hémoglobine par les hydroperoxydes dans le sérum était un mécanisme potentiel expliquant l'accroissement de la saturation de la transferrine.

Un déficit en antioxydants sériques était donc mis en évidence avec une chute des concentrations en céruléoplasmine et en apotransferrine et une hausse de la saturation de la transferrine dans la prééclampsie.

L'accroissement du malondialdéhyde a également confirmé un accroissement de l'activité oxydante lors de la prééclampsie. Cependant, cet accroissement n'était pas du à la plus grande concentration en fer sérique

parce que l'étude a obtenu les mêmes résultats avec l'utilisation d'un chélateur du fer.

HUBEL et coll. (1996) ont conclu que la prééclampsie était caractérisée par :

- un accroissement du fer sérique
- une baisse de la transferrine totale
- un accroissement de la saturation de la transferrine
- une baisse de l'apotransferrine (ou de sa capacité de fixation du fer).

L'accroissement de la saturation de la transferrine pouvait être le résultat d'un relargage de fer des tissus lésés et pouvait promouvoir le stress oxydant en diminuant la capacité de fixation de la transferrine.

Cette hypothèse était en accord avec une concentration élevée en malondialdéhyde et une corrélation inverse du malondialdéhyde avec la capacité de fixation du fer dans la prééclampsie.

Il reste à définir si ces interactions contribuent au processus de la maladie ou sont seulement une conséquence de la maladie.

Des expérimentations in vitro ont également été faites afin de définir le rôle des protéines transporteuses du fer dans la formation des radicaux libres, en particulier du radical OH° .

Un débat concernant la transferrine et la lactoferrine existe entre différents auteurs : certains ont rapporté que ces deux protéines chargées en fer accélèrent la formation des OH° , d'autres ont trouvé qu'elles étaient inactives. Des études ont également montré que, partiellement saturées en fer, ces deux protéines étaient inhibitrices de la peroxydation lipidique à pH 7,4. Enfin, il a été suggéré que ces protéines pouvaient relarguer du fer à pH acides qui était alors un promoteur de la formation des radicaux libres.

ARUOMA et coll. (1987) ont étudié in vitro la possibilité pour la transferrine et la lactoferrine d'accélérer la formation des OH° , en présence de molécules prooxydantes, à différents pH. L'effet de ces protéines sur la formation des OH° avec l'ajout de sels de fer et de ferritine a été également examiné.

- A pH 7,4, l'apotransferrine et l'apolactoferrine ont inhibé la formation de OH° . L'ajout de FeCl_3 a chargé les deux protéines en fer, et il n'y avait alors plus d'effet inhibiteur lorsque les protéines étaient saturées en fer.

L'apotransferrine et l'apolactoferrine sont donc capables de fixer les ions fer et protègent de la génération des OH° , stimulée par le fer ajouté sous forme de FeCl_3 .

Aucune potentialisation de la formation des OH° n'a été trouvée avec les deux protéines chargées en fer à saturation, en présence de molécules prooxydantes. Cependant, l'ajout d'EDTA (éthylène diamine tétracétate

disodique) a produit quelques OH° , probablement parce que ce chélateur du fer a pu lentement mobiliser du fer à partir des protéines transporteuses du fer.

Cela laissa supposer que le fer mobilisé à partir des protéines et fixé sur l'EDTA était plus actif que le fer fixé sur la transferrine ou la lactoferrine.

- Lorsque le pH était plus bas, le fer est devenu plus facilement mobilisable sur les sites de fixation de chaque protéine. Ce fer était sous forme capable de promouvoir la formation de OH° , à $\text{pH} < 5$.

In vivo, des valeurs de $\text{pH} < 5$ peuvent exister dans l'environnement de cellules phagocytaires activées, donc du fer relargué à partir de la transferrine à pH acide pourrait entraîner la génération des OH° , responsables de lésions tissulaires.

D'autre part, l'inclusion dans le milieu réactionnel de HCO_3^- , qui stabilise les complexes fer-transferrine ou fer-lactoferrine, a diminué mais pas prévenu le relargage du fer.

L'étude a donc conclu que le fer transporté par la transferrine et la lactoferrine était inactif dans l'accélération des réactions oxydatives à pH 7,4, en l'absence de chélateurs puissants du fer.

Par contre, à des valeurs de pH acides, ces protéines pourraient être soit protectrices, soit activatrices des réactions oxydatives, selon leur degré de saturation en fer et de la concentration locale en fer relargué par d'autres sources telles que ferritine ou hémoglobine.

V - 4 - AUTRES EFFETS DÉLÉTÈRES DE LA SUPPLÉMENTATION EN FER

V - 4 - 1) Fer et coagulation

Pendant la grossesse, le volume plasmatique et le volume des globules rouges sont accrus, ce qui provoque une hémodilution. D'autres adaptations physiologiques apparaissent et entraînent un état d'hypercoagulabilité.

En effet, il y a augmentation de la production de certains facteurs de la coagulation : les facteurs VIII, IX et X et le fibrinogène. Il y a également une diminution du taux des anticoagulants naturels que sont l'antithrombine-III et la protéine-S, et une diminution de l'activité fibrinolytique.

La variation de ces paramètres modifie la balance hémostatique en faveur de la formation de caillots et elle peut entraîner un risque de maladie thrombo-embolique au niveau veineux. (HOLLAN et coll., 1993)

Une supplémentation systématique en fer va alors accroître la masse globulaire, provoquant :

- non seulement une baisse du flot sanguin et donc une hyperviscosité,
- mais aussi une augmentation des interactions entre vaisseau sanguin et plaquettes, et donc une aggrégation plaquettaire.

Pour HOLLAN et coll. (1993), l'hypoferrémie pendant la grossesse semble alors être probablement une adaptation, afin de prévenir ces risques que courent la mère et le fœtus.

V - 4 - 2) Fer et hypertension pendant la grossesse

Aux États-Unis, il y a déjà une dizaine d'années, SAMUELS et coll. (1987) a étudié le fer sérique chez 30 patientes ayant une hypertension induite par la grossesse et chez 24 femmes avec une grossesse normale.

Une étude précédente menée par ENTMAN et coll. (1982) avait déjà constaté que le fer sérique était plus élevé chez les femmes ayant une hypertension induite par la grossesse, sans en trouver la raison. SAMUELS et coll. (1987) a donc cherché la cause de ce fer sérique élevé. Les réserves martiales étant principalement localisées dans les globules rouges et le foie, il a supposé que l'augmentation de la concentration en fer pouvait résulter de lésions à ces niveaux ou également d'une hémococoncentration suite à une baisse du volume sanguin.

Il a mesuré :

- l'haptoglobine, l'hémoglobine libre, les réticulocytes comme indices d'une hémolyse,
- l'alanine aminotransferase (ALAT), l'aspartate aminotransferase (ASAT), la ferritine sérique comme indices d'une lésion hépatocellulaire,
- l'hémoglobine, le rapport azote de l'urée sanguine/créatinine comme indices d'une concentration du volume intravasculaire avec hémococoncentration.

Toutes les femmes de l'études étaient primipares, à 35-37 semaines de grossesse et âgées de 19 à 27 ans.

Les critères définissant une hypertension induite étaient strictes:

- une pression diastolique ≥ 90 mm Hg en décubitus latéral gauche à 2 reprises
- une pression artérielle normale aux premier et deuxième trimestres
- une protéinurie $\geq 2+$
- une concentration sérique en acide urique $\geq 6,0$ mg/dl
- pas d'antécédents d'hypertension artérielle, de maladie rénale ou de maladie cardiovasculaire.

Le groupe de femmes témoins avait :

- une tension artérielle normale avant et pendant la grossesse
- une protéinurie à l'état de traces
- une concentration sérique en acide urique $\leq 4,7$ mg/dl
- aucun antécédent de maladie systémique.

Les résultats ne montrèrent pas de corrélation significative entre le fer sérique et la sévérité de l'hypertension.

Les femmes avec une hypertension induite avaient un fer sérique supérieur à celui des femmes normotendues : 111 ± 26 μ g/dl contre 69 ± 17 μ g/dl.

TABLEAU XXXXVII selon SAMUELS et coll. (1987)

Comparaison des paramètres étudiés chez des patientes avec ou sans hypertension induite par la grossesse

	Normal (n = 24)	Pregnancy- induced hypertension (n = 30)	p Value*
Serum iron (μ g/dl)	69 \pm 17	111 \pm 26	<0.0001
Hemolysis			
Plasma hemoglobin (mg/dl)	0.4 \pm 0.3	3.5 \pm 1.7	<0.0001
Haptoglobin (mg/dl)	120 \pm 30	70 \pm 25	<0.0001
Reticulocyte (%)	1.3 \pm 0.8	2.3 \pm 0.8	<0.0001
Hemolysis or liver			
LDH (IU/L)	210 \pm 35	315 \pm 95	<0.0001
Total bilirubin (mg/dl)	0.6 \pm 0.2	1.1 \pm 0.2	<0.0001
Liver			
ALT (IU/L)	14 \pm 7	17 \pm 9	0.413
AST (IU/L)	15 \pm 5	16 \pm 11	0.672
GGT (IU/L)	18 \pm 4	13 \pm 7	0.004
Ferritin (ng/ml)	25 \pm 11	30 \pm 11	0.078
Volume contraction			
Hemoglobin (gm/dl)	11.1 \pm 1.2	11.2 \pm 1.1	0.653
BUN/creatinine	10.7 \pm 3.5	12.5 \pm 3.5	0.68

LDH = Lactate dehydrogenase; ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; GGT = gamm glutamyl transferase; BUN = blood urea nitrogen.

*Two-tailed t test.

Par la méthode de régression linéaire, l'étude a déterminé la corrélation entre fer sérique et les autres variables mesurées chez les femmes hypertendues. Le TABLEAU XXXXVIII selon SAMUELS et coll. (1987) expose les corrélations trouvées, à la page suivante.

- Les corrélations les plus fortes étaient entre le fer sérique et la lactate déshydrogénase, l'hémoglobine plasmatique, l'haptoglobine et le nombre de réticulocytes, c'est à dire avec les indices mettant en évidence d'une hémolyse.

- Il y avait également une forte corrélation avec la bilirubine totale, indice pouvant signifier une hémolyse ou une lésion hépatique.

TABLEAU XXXXVIII selon SAMUELS et coll. (1987)

Corrélations entre le fer sérique et les paramètres étudiés chez 30 patientes avec une hypertension induite par la grossesse.

	<i>r</i>	<i>r</i> ²	<i>p</i> <i>Value</i>
Hemolysis			
Plasma hemoglobin	0.83	0.67	<0.0001
Haptoglobin	0.79	0.61	<0.0001
Reticulocyte	0.75	0.54	<0.0001
Hemolysis or liver			
LDH	0.84	0.70	<0.0001
Total bilirubin	0.67	0.42	<0.0001
Liver			
ALT	0.48	0.20	0.007
AST	0.47	0.19	0.008
GGT	0.23	0.017	0.23
Ferritin	0.20	0.009	0.027
Volume contraction			
Hemoglobin	0.24	0.023	0.21
BUN/creatinine	0.23	0.021	0.22

For abbreviations see Table II.

Multiple linear regression was used for analysis.

Les résultats de la régression linéaire multiple ont montré que l'hémolyse était le principal responsable de l'accroissement du fer sérique chez les femmes avec une hypertension induite par la grossesse.

Par contre, les résultats n'ont pas montré de différence significative entre les deux groupes de femmes en ce qui concerne la ferritine sérique.

Depuis longtemps, l'hémolyse et la coagulation intravasculaire disséminée sont connues comme des complications d'une hypertension sévère induite par la grossesse. Or, SAMUELS et coll. (1987) ont montré qu'une hémolyse légère existait aussi lors d'une hypertension induite par la grossesse et qu'elle n'était pas limitée au stade grave de la maladie.

La cause de cette réaction hémolytique n'a pas été expliquée dans cette étude.

V - 4 - 3) Fer et crises convulsives du nourrisson

La supplémentation en fer pendant la grossesse a un double but : elle agit à court terme en tentant de combler les besoins en fer de la mère et du fœtus, mais cet apport martial peut aussi avoir des conséquences à plus long terme, sur la santé ultérieure de la mère et du nourrisson.

L'étude finlandaise de HEMMINKI et coll. (1995) a observé la santé de deux groupes de femmes et de leur enfant pendant sept ans après leur accouchement. L'un des groupes était formé de femmes ayant reçu une

supplémentation martiale systématique lors de leur grossesse, l'autre groupe renfermait des femmes supplémentées sélectivement.

Cette étude a fait suite à des études antérieures, réalisées par le même auteur, ayant révélé l'hypothèse suivante : certaines maladies, comme les convulsions, les malformations, le cancer, les maladies infectieuses, seraient facilitées par la présence de fer. Mais les résultats de ces études n'étaient pas significatifs, d'où le but de cette nouvelle étude.

- Le groupe de 1336 femmes et enfants, supplémenté systématiquement, a reçu 124 mg/jour de fer élément à partir de la 17^e semaine de grossesse.

- L'autre groupe de 1357 femmes et enfants, a été supplémenté sélectivement, pour une hématoците < 0,30 (hémoglobine < 10 g/dl), après 14 semaines de grossesse. Il a reçu 50 mg fer deux fois par jour pendant deux mois, jusqu'à obtenir une hématoците > 0,32 (hémoglobine > 11 g/dl).

Il faut noter qu'au milieu de l'étude, les sage-femmes ont augmenté la limite pour démarrer une supplémentation à une hématoците < 0,31 (hémoglobine < 10,5 g/dl), après la 33^e semaine de grossesse.

L'observance au traitement a été similaire dans les deux groupes : 8,2% et 7,4% à la 28^e semaine et 14% à la 36^e semaine.

Après l'accouchement de ces 2693 femmes finlandaises, l'étude a utilisé les registres nationaux des naissances, des décès et des hospitalisations, afin de suivre leur santé et celle de leurs enfants.

Les résultats ont été similaires dans les deux groupes.

Il n'y a eu aucune différence significative en ce qui concernait :

- les décès après l'accouchement de la mère ou de l'enfant
- le nombre et la cause des hospitalisations de l'enfant (3 causes principales sont notées : convulsions, malformations et infections)
- le nombre et la date des hospitalisations de la mère en dehors d'une nouvelle grossesse
- le nombre et la date de fausse-couches ou de nouvelles naissances
- le déroulement d'une nouvelle grossesse (la durée, le poids de naissance du bébé et la mortalité périnatale sont pris en considération).

Il y a eu seulement une différence significative : les hospitalisations des enfants pour des crises convulsives ont été plus fréquentes dans le groupe supplémenté systématiquement, avec 2,4%, contre 1% pour le groupe supplémenté sélectivement.

Ces résultats confirment l'hypothèse que la supplémentation systématique en fer pendant la grossesse n'est peut-être pas bénéfique à la santé de la

mère et de son enfant : l'exposition foétale à un supplément de fer augmente le risque de crises convulsives pendant la première année de la vie du bébé.

V - 4 - 4) Ferritine élevée, faible poids de naissance et accouchement prématuré

D'autres effets négatifs du fer ont été suggérés en explorant le taux de ferritine chez les femmes enceintes. En effet, la ferritine est considérée comme le meilleur reflet du fer total de l'organisme, sachant qu'un taux bas est signe d'une carence martiale. Cependant récemment, un taux élevé en ferritine a été associé à l'inflammation et à l'infection.

Une étude américaine menée par TAMURA et coll. (1996) a évalué, d'une part, le lien entre l'accouchement spontané prématuré et les indices hématologiques du fer, et d'autre part, les protéines sanguines comme des indicateurs de l'infection, incluant la réaction inflammatoire aiguë.

Parmi 94 femmes enceintes multipares, de différentes races et d'âge moyen 24,5 ans, sont formés trois groupes de taille égale, selon l'âge gestationnel à l'accouchement :

- un groupe de femmes ayant accouché entre 20 et 32 semaines,
- un groupe où les femmes ont accouché entre 33 et 36 semaines et
- un groupe de femmes ayant accouché à 37 semaines ou plus.

Les mesures des indicateurs du statut en fer : concentration en fer, en ferritine, en transferrine, la saturation de la transferrine et les récepteurs à la transferrine ont été effectuées à 24,4 semaines de grossesse.

Les concentrations en substances de la phase inflammatoire aiguë : la protéine C réactive, l' α_2 -macroglobuline, la β_2 -microglobuline et la céruléoplasmine ont été également mesurés, ainsi que l'albumine, la préalbumine, le transporteur de rétinol, le cuivre et le zinc.

Il a résulté de cette étude que des concentrations élevées en ferritine au second trimestre de grossesse sont significativement associées à un accouchement prématuré précoce (≤ 32 semaines) ; par contre, on ne retrouve aucun lien avec les autres indicateurs mesurés dans l'étude, comme le montre le TABLEAU II de TAMURA et coll. (1996), à la page suivante.

L'hématocrite ne variant pas significativement entre les trois groupes, on ne peut pas expliquer ce lien par une expansion insuffisante du volume plasmatique.

TABLEAU II de TAMURA et coll. (1996)

Indices du statut nutritionnel et quelques substances de la phase aigüe de l'inflammation chez des femmes ayant accouché à trois âges gestationnels

	Gestational age at delivery (wk)		
	20-32 (n = 31)	33-36 (n = 32)	≥37 (n = 31)
Hematocrit	0.357 ± 0.004	0.356 ± 0.005	0.350 ± 0.005
Iron (μmol/L)	11.0 ± 2.0	7.7 ± 1.0	16.9 ± 7.3
Ferritin (μg/L)	38.7 ± 6.8	26.5 ± 5.4	24.7 ± 4.4
Transferrin (g/L)	3.2 ± 0.18	3.3 ± 0.14	3.4 ± 0.17
Transferrin saturation (%)	19.2 ± 3.3	11.2 ± 1.4	18.2 ± 3.8
Transferrin receptor (μg/L)	2.17 ± 0.11	2.25 ± 0.12	2.23 ± 0.01
C-reactive protein (mg/L)	9.61 ± 2.58	8.38 ± 3.39	4.92 ± 0.93
β-2-microglobulin (mg/L)	1.56 ± 0.09	1.53 ± 0.06	1.60 ± 0.12
α-2-macroglobulin (g/L)	3.22 ± 0.21	3.14 ± 0.13	3.50 ± 0.21
Albumin (g/L)	40.8 ± 1.13	40.6 ± 0.51	39.8 ± 0.80
Prealbumin (mg/L)	214 ± 11	223 ± 11	214 ± 10
Retinol-binding protein (mg/L)	35.5 ± 2.3*	31.7 ± 1.8	30.0 ± 1.4*
Ceruloplasmin (μg/L)	989 ± 29	980 ± 38	938 ± 32
Copper (μmol/L)	35.2 ± 1.5	34.5 ± 1.9	35.2 ± 1.4
Zinc (μmol/L)	8.29 ± 0.40	8.65 ± 0.34	8.94 ± 0.28

Data are presented as mean ± standard error of the mean.

* The difference between these values was significant ($P < .05$).

Ces résultats sont contradictoires avec ceux de différents auteurs, dont SCHOLL et coll. (1992) qui trouvaient pour une ferritine < 12 μg/l, un risque d'accouchement prématuré multiplié par 3, dans une population de femmes plus jeunes.

Cependant, la date de mesure de la ferritine peut expliquer la différence : 24,4 semaines de grossesse pour l'étude de TAMURA et coll. (1996) contre 16,7 semaines pour celle de SCHOLL et coll. (1992).

Une autre étude, celle de GOLDENBERG et coll. (1996) a exploré la ferritine plasmatique et l'hématocrite de 580 femmes américaines, à 19, 26 et 36 semaines de grossesse et a étudié la corrélation pouvant exister avec un accouchement prématuré (< 32 et ≤ 37 semaines) et un faible poids de naissance (≤ 2500 et ≤ 1500 g).

Ces femmes étaient noires, d'âge moyen 23,4 ans, issues d'un milieu pauvre, avec une grossesse non compliquée et réparties également entre nullipares et multipares.

La race noire a été choisie parce que les bébés nés de femmes noires dans cette région avaient un poids moyen de naissance inférieur de 200 mg à celui des femmes de race blanche et parce qu'un seul groupe ethnique permet d'améliorer le pouvoir statistique avec un petit échantillon.

Elles reçurent un supplément multivitaminé et contenant fer, calcium et folate.

A partir des valeurs de ferritine plasmatiques obtenues, quatre groupes égaux ont été constitués, avec comme valeurs limites :

- à 19 semaines : entre premier et deuxième quart, deuxième et troisième quart, troisième et quatrième quart : une ferritine à 15 µg/l, 27 µg/l, 53 µg/l respectivement.

- à 26, 30 et 36 semaines : entre premier et deuxième quart, deuxième et troisième quart, troisième et quatrième quart : une ferritine à 9 µg/l, 16 µg/l, 30 µg/l respectivement.

Les valeurs de ferritine moyennes ont été pour chaque groupe respectivement:

- à 19 semaines : $8,0 \pm 3,9$, $20,5 \pm 3,4$, $38,0 \pm 7,2$ et $95,8 \pm 45,2$ µg/l,

- à 26, 30 et 36 semaines : $4,2 \pm 2,4$, $12,1 \pm 2,1$, $21,0 \pm 3,9$ et $55,4 \pm 28,5$.

Les résultats suivants ont été obtenus : le niveau de la ferritine chute de 41 à 18 µg/l entre la 19^e et la 36^e semaine, alors que l'hématocrite diminue lentement pendant la grossesse (36 à 35 %).

. Pour l'hématocrite, aucune valeur (haute ou basse) mesurée aux différents stades de la grossesse n'est significativement corrélée ni au poids de naissance, ni à un accouchement prématuré.

. Pour la ferritine plasmatique, aucune corrélation n'est retrouvée entre le groupe à taux de ferritine les plus bas et le poids de naissance ou la durée de gestation, quel que soit le stade de la grossesse.

Par contre, à la 26^e semaine de grossesse, la ferritine du groupe aux taux les plus élevés est significativement corrélée, par rapport aux trois autres groupes, à :

- un accouchement prématuré \leq 32 semaines : 6,5 % contre 2,3 %

- un accouchement prématuré $<$ 37 semaines : 14 % contre 8 %

- un poids de naissance $<$ 1500 g : 6,5 % contre 2,0 %.

Aux trois stades de la grossesse, la ferritine dans ce groupe aux taux les plus élevés est aussi associée à un poids de naissance \leq 2500 g :

- à 19 semaines : 14 % contre 8 % pour les autres groupes,
- à 26 semaines : 12 % contre 7 % et
- à 36 semaines : 10 % contre 2 % .

La ferritine de ce même groupe aux taux les plus élevés est également corrélée à un poids moyen de naissance plus bas que celui des autres groupes :

- à 19 semaines, on trouve un poids moyen de 2999 g contre 3225 g,
- à 26 semaines : un poids de 3065 g contre 3257 g et
- à 36 semaines : un poids de 3182 g contre 3323 g.

Cette étude montre que ce sont des valeurs élevées et non pas basses de la ferritine plasmatique qui sont fortement associées à un accouchement prématuré et à un poids de naissance plus faible.

V - 4 - 5) Fer et risque cardiovasculaire

Des expérimentations sur des modèles animaux ont montré que le fer était le promoteur d'une lésion ischémique dans le myocarde. Sachant cela, SALONEN et coll. (1992) ont étudié l'hypothèse qu'une ferritine sérique élevée et une alimentation riche en fer étaient associées à un risque important d'infarctus du myocarde chez l'être humain.

En Finlande, 1931 hommes âgés de 42 à 60 ans, n'ayant jamais eu de maladie coronarienne, ont été suivis de 1984 à 1989.

La méthode statistique utilisée a permis d'étudier les associations entre ferritine sérique et les autres facteurs de risque d'infarctus du myocarde, tout en réajustant les valeurs obtenues par rapport à l'âge et à l'année d'examen médical du sujet. Les autres facteurs de risque étaient le nombre de paquet-années de cigarettes fumées, l'angor pendant un test à l'effort, le volume maximal d'oxygène capté, la pression artérielle systolique, le glucose sanguin, le cuivre sérique, les leucocytes sanguins et aussi les concentrations en HDL-cholestérol, en apolipoprotéine B et en triglycérides.

Il y eut 51 infarctus du myocarde dont 9 fatals, pendant le suivi d'environ 3 ans.

La concentration moyenne en ferritine était de 166 µg/l, avec des valeurs extrêmes allant de 10 à 2270 µg/l.

La concentration en ferritine est apparue significativement corrélée avec la concentration en glucose sanguin, en triglycérides sériques, en apolipoprotéines sériques et avec la pression diastolique.

Elle était négativement corrélée avec avec le volume maximal d'oxygène capté et la concentration sérique en HDL-cholestérol.

La prise quotidienne en fer était de 19 mg en moyenne, avec des valeurs limites comprises entre 0,03 et 64 mg.

Sur la base du modèle réajustant les résultats par rapport aux autres facteurs de risque, l'étude montra un risque 2,2 fois plus élevé d'infarctus du myocarde chez les hommes ayant une ferritine ≥ 200 $\mu\text{g/l}$ en comparaison aux hommes avec une ferritine inférieure.

Cette différence reste significative après réajustement des résultats à tous les facteurs de risque d'infarctus du myocarde tels que : le diabète, l'indice de masse corporelle, la pression diastolique, le fibrinogène plasmatique, l'insuline sérique, le LDL-cholestérol et l'historique familial d'infarctus du myocarde.

Cette association ferritine et risque d'infarctus du myocarde a été plus importante chez les hommes ayant un LDL-cholestérol ≥ 5 mmol/l que chez les autres.

La prise quotidienne de fer alimentaire avait un lien significatif avec le risque d'infarctus du myocarde. Pour chaque milligramme de fer quotidien, il y avait un accroissement de 5% du risque d'infarctus du myocarde.

Afin d'éliminer l'effet éventuel de la phase aiguë de la maladie sur la concentration en ferritine, les mesures ont été refaites 6 mois après l'infarctus du myocarde. Les résultats sont restés similaires.

Un réajustement par rapport à l'hémoglobine et l'hématocrite a mis en évidence que l'augmentation du risque d'infarctus du myocarde lié à un haut taux de ferritine était dûe à un mécanisme autre que l'augmentation de la viscosité sanguine.

Donc pour la première fois de façon empirique, les réserves élevées en fer, mesurées par la ferritine sérique, sont apparues comme un facteur de risque de maladie coronarienne chez les humains.

Une proportion importante des sujets avaient une ferritine qui les classait dans un groupe à haut risque d'infarctus de myocarde.

Cette étude n'a pas écarté le rôle du LDL-cholestérol dans l'origine des infarctus de myocarde, mais a permis d'expliquer pourquoi une concentration élevée de LDL-cholestérol était plus prédictive d'infarctus de myocarde chez certaines personnes que chez d'autres.

L'association synergique des concentrations élevées en LDL-cholestérol et en ferritine s'expliquerait par la théorie suivante : un excès de fer pourrait

augmenter le risque d'infarctus de myocarde en favorisant l'oxydation des LDL.

Un peu plus tard, aux États-Unis, l'étude prospective de ASCHERIO et coll. (1994) a cherché un lien entre la consommation de fer quotidienne et l'incidence de maladie coronarienne.

Un suivi de 44933 hommes, sans antécédent de maladie coronaire, âgés de 40 à 75 ans, a duré quatre années. Un questionnaire relevait la fréquence moyenne de consommation de 131 aliments, ainsi que la prise éventuelle de suppléments en vitamines et minéraux.

Parmi ces hommes, la ferritinémie de 123 d'entre eux a été mesurée, sachant que la ferritinémie, et par conséquent les réserves martiales, était positivement corrélée avec la consommation en fer héminique.

Les résultats notèrent 844 cas de maladie coronaire dont :

- 249 infarctus du myocarde non fatals
- 137 infarctus du myocarde fatals
- 458 pontages coronariens ou angioplasties.

Après réajustement par rapport aux autres facteurs de risque établis de maladie coronarienne et à la quantité d'énergie absorbée, il n'y eut pas de corrélation significative entre la consommation totale de fer et le risque de maladie coronarienne.

Selon la consommation quotidienne totale de fer, les sujets ont été divisés en cinq groupes.

Les hommes du groupe de consommation totale en fer la plus grande (en moyenne : 37 mg/jour) avait un risque relatif de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal de 0,73, par rapport aux hommes du groupe de consommation en fer la plus faible (en moyenne : 11 mg/jour).

D'autre part, le lien avec le risque de maladie coronarienne était étudié séparément pour la consommation totale en fer et pour la consommation en fer héminique.

La consommation de fer héminique n'était pas significativement corrélée avec un risque de pontage coronarien, par contre, elle était significativement corrélée au risque d'infarctus du myocarde.

En effet, l'incidence de maladie coronarienne fatale ou d'infarctus du myocarde non fatal était plus grande parmi le groupe d'hommes consommant le plus de fer héminique, par rapport au groupe d'hommes consommant le moins de fer héminique, avec un risque relatif de 1,42.

Ces résultats sont restés les mêmes après réajustement par rapport à la consommation de cholestérol et de graisses. L'association du fer héminique

au risque d'infarctus du myocarde était donc indépendante du régime en graisses.

Les résultats de ASCHERIO et coll. (1994) sont donc différents de ceux de SALONEN et coll. (1992) qui trouvaient un lien significatif entre la ferritine sérique, le fer alimentaire et le risque d'infarctus du myocarde.

Il faut noter que dans l'étude de SALONEN et coll. (1992), le réajustement concernait uniquement le cholestérol et pas d'autres facteurs nutritionnels. De plus, une différence majeure entre les Finlandais étudiés par SALONEN et coll. (1992) et les physiciens américains ayant participé à l'étude de ASCHERIO et coll. (1994) était leurs facteurs de risque de base de maladie coronarienne.

- Les Finlandais avaient une plus forte prévalence de tabac, de diabète et d'hypercholestérolémie que les Américains.

- La moitié des Américains prenaient également des suppléments de βcarotène et beaucoup absorbaient de l'aspirine, contrairement aux Finlandais.

Dans l'étude de ASCHERIO et coll. (1994), l'association consommation de fer héminique et risque d'infarctus du myocarde était :

- limitée aux hommes n'absorbant ni de la vitamine E, ni d'autres suppléments multivitaminés, et

- plus forte pour les hommes ayant des antécédants de tabac ou de diabète. De hautes doses de vitamine E ont pu prévenir la peroxydation lipidique, alors que l'hyperglycémie ou la cigarette ont augmenté l'oxydation des lipoprotéines.

L'association de la consommation de fer héminique et avec un risque d'infarctus du myocarde ou de maladie coronarienne fatale, et non avec le risque de pontage coronarien a suggéré que de grandes réserves en fer avaient aggravé une lésion myocardique causée par l'ischémie, mais n'avaient pas accéléré une athérosclérose.

L'étude de SALONEN et coll. (1992) suggérait que de grandes réserves martiales pouvaient :

- d'une part, être athérogènes et

- d'autre part, expliquer en partie la prévalence d'infarctus du myocarde différente entre les sexes.

Sachant que la différence entre les sexes est moindre pour la transferrine, MAGNUSSON et coll. (1994) a étudié son rôle potentiel dans la maladie coronarienne et l'athérosclérose.

Pendant 8,5 années, 2036 Islandais, hommes et femmes, âgés de 25 à 74 ans ont été suivis. Dans cette étude prospective, tous les grands facteurs de risque établis de maladie coronarienne ont été mesurés : le cholestérol total, le HDL-cholestérol, les triglycérides, la pression artérielle et le tabac, ainsi que les paramètres hématologiques du métabolisme du fer suivants : fer sérique, ferritinémie et capacité totale de fixation du fer (représentant la transferrine).

Il y eut 81 sujets victimes d'un infarctus du myocarde (63 hommes et 18 femmes).

La capacité totale de fixation du fer et la ferritine n'étaient pas significativement différentes entre les hommes victimes de l'infarctus et les autres hommes.

Entre les femmes, la même constatation fut faite.

TABLEAU L de MAGNUSSON et coll. (1994)
Facteurs cliniques et biologiques de risque coronaire et autres paramètres mesurés

Variable	Men (n=990)		Women (n=1046)		Whole Group (n=2036)	
	Mean Value (SD)	Range	Mean Value (SD)	Range	Mean Value (SD)	Range
Age, y	51 (14)	25-74	50 (14)	25-74	51 (14)	25-74
Total cholesterol, mg/dL	237 (40)	119-414	244 (49)	136-610	240 (44)	119-610
HDL cholesterol, mg/dL	50 (12)	18-132	59 (14)	5-119	55 (14)	5-132
Triglycerides, mg/dL	113 (65)	32-896	100 (62)	25-995	107 (63)	25-995
Diastolic blood pressure, mm Hg	83 (11)	56-120	80 (10)	56-118	82 (11)	56-120
Systolic blood pressure, mm Hg	130 (18)	92-232	126 (21)	90-250	128 (20)	90-250
Ferritin, µg/L	198 (171)	6-1800	91 (116)	3-1350	144 (155)	3-1800
Log (ferritin), µg/L	5.0 (0.81)	1.8-7.5	4.1 (0.92)	1.1-7.2	4.5 (0.98)	1.1-7.5
TIBC, µmol/L	55 (8)	30-93	57 (10)	27-114	56 (10)	27-114
Iron, µmol/L	18 (6)	2-45	17 (7)	1-88	18 (6)	1-88
Hemoglobin, g/L	152 (10)	78-181	136 (10)	92-169	143 (13)	78-181
Leukocyte count, 10 ⁹ /L	6.0 (1.8)	2.8-15.5	5.6 (1.7)	2.2-17.5	5.8 (1.8)	2.2-17.5

HDL indicates high-density lipoprotein; TIBC, total iron-binding capacity.

Parmi les paramètres du métabolisme martial mesurés, seule la ferritine moyenne était différente entre les deux sexes :

- 198 µg/l chez les hommes
- 91 µg/l chez les femmes.

La capacité totale de fixation du fer était presque identique entre les deux sexes, avec des valeurs moyennes un peu plus hautes pour les femmes : 57 contre 55 µmol/l.

- Le risque relatif de chaque facteur a été analysé d'abord dans le groupe des hommes.

Tenant compte de l'interdépendance des facteurs de risque, les résultats de l'analyse montrèrent que la capacité totale de fixation du fer était corrélée négativement avec l'infarctus du myocarde, avec un risque relatif de 0,949. Pour tout accroissement de 1 $\mu\text{mol/l}$ de la capacité totale de fixation du fer, le risque d'infarctus du myocarde est diminué de 5,1%.

La ferritine et le log (ferritine) avaient une faible corrélation négative avec le risque d'infarctus, mais de manière non-significative.

- Le risque relatif de chaque facteur a été également analysé pour l'ensemble des hommes et des femmes.

Le sexe féminin était un facteur important de protection contre l'infarctus du myocarde, avec un risque relatif de 0,26, si tous les facteurs de risque classiques et tous les paramètres du métabolisme du fer étaient pris en compte.

Comme précédemment, la capacité totale de fixation du fer était un facteur de risque significatif et négatif de l'infarctus du myocarde, avec un risque relatif de 0,962.

De même, ni la ferritine, ni son log n'avaient de lien significatif.

Par conséquent, MAGNUSSON et coll. (1994) n'ont pas confirmé les résultats de l'étude de SALONEN et coll. (1992) qui montraient une corrélation positive entre la ferritine et le risque d'infarctus du myocarde. Au contraire, la ferritine avait un faible lien négatif avec le risque d'infarctus. Mais la capacité de fixation de la transferrine n'a pas été mesurée dans l'étude de SALONEN et coll. (1992).

Bien qu'elles n'aient pas été d'accord sur le paramètre prédictif du risque, ces deux études ont montré que le métabolisme du fer a contribué à l'apparition de maladies coronariennes.

CONCLUSION

Par définition, le fer est un oligoélément essentiel, donc il est nécessaire à l'organisme, et toute carence a des effets néfastes qui sont l'anémie et ses symptômes. Chez une femme enceinte, une carence est encore plus grave puisqu'elle peut retentir sur la santé et même sur le bon développement du fœtus, comme l'ont montré de nombreuses études.

Cependant, la connaissance du rôle du fer ferrique dans les réactions d'oxydation laisse penser que le fer n'est pas forcément bénéfique pour tous. Les études récentes laissent supposer des effets délétères graves du fer comme pro-oxydant qui, associés aux effets indésirables du traitement martial, jettent un doute sur l'innocuité d'une supplémentation systématique en fer pendant la grossesse.

Il est vrai que les femmes enceintes sont particulièrement exposées au risque de carence en fer, : en pays industrialisés, un quart des femmes est carencé en fer et la moitié est au stade de l'anémie ferriprive en fin de grossesse. Mais il ne faut pas oublier qu'il reste un quart de femmes enceintes avec des réserves suffisantes en fer.

L'interprétation des études sur le fer chez la femme enceinte n'est pas simple. Les marqueurs biologiques du fer ne sont pas les mêmes dans toutes les études et sont parfois difficiles à interpréter.

Ces femmes développent au cours de la grossesse et de façon physiologique un stress oxydatif élevé. Dans ces conditions et particulièrement dans les grossesses à risque de stress oxydatif aggravé comme la grossesse diabétique ou la prééclampsie, la supplémentation en fer pourrait avoir des conséquences néfastes pour la mère et le fœtus.

La supplémentation martiale semble alors nécessaire chez les femmes anémiées dès leur entrée dans la grossesse. Une posologie peu élevée (40-60 mg/jour) est efficace et n'entraîne pas d'effets indésirables notoires.

Mais une anémie qui se déclare en fin de grossesse peut suggérer une adaptation physiologique contre le stress oxydant, comme le pensaient HOLLAN et coll.(1993).

Pour toute grossesse à risque, il paraît clair qu'une supplémentation martiale aggraverait la maladie par potentialisation du stress oxydatif.

La supplémentation préventive systématique est donc à remettre en question et des études ultérieures devraient approfondir la connaissance des effets délétères du fer.

A l'officine, le rôle du pharmacien sera de mettre en garde les patients contre les effets d'une automédication non contrôlée par le médecin.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

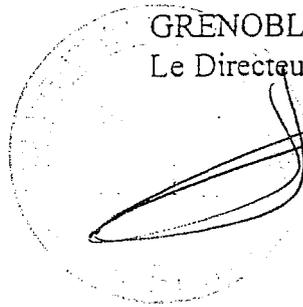
GRENOBLE, le 5 Novembre 1997

Le Président du Jury



GRENOBLE, le

P/Le Président de l'Université J. Fourier -
GRENOBLE 1
Le Directeur de l'U.F.R. de Pharmacie



Pr. A. FAVIER
Directeur UFR Pharmacie

BIBLIOGRAPHIE

ADDISON G.M., BEAMISH M.R., HALES C.N., HODKINS M., LEWELLIN P., 1972

An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload
J. Clin. Pathol. ; 4 : 326-329

ALAUDDIN M., 1986

Maternal mortality in Bangladesh : the Tangail district
Studies in Family Planning ; 17, 13

APTE S.V., IYENGAR L., 1970

Absorption of dietary iron in pregnancy
Am. J. Clin. Nutr. ; 23 : 73-77

APTE S.V., VENKATACHALAM P.S., 1963

Iron losses in Indian women
Indian J. Med. Res. ; 51 : 958-962

ARNAUD J., BELLEVILLE-NABET F., 1995

Biodisponibilité- Intéraction
In : CHAPPUIS Ph. et FAVIER A.
Les oligoéléments en nutrition et thérapeutique
Lavoisier Tec et Doc - Ed. Médicales Internationales : 21-30

ARUOMA O. I., HALLIWELL B., 1987

Superoxide-dependent and ascorbate-dependent formation of hydroxyl radicals from hydrogen peroxide in presence of iron
Biochem. J. ; 241 : 273-278

ASCHERIO A., WILLETT W.C., RIMM E.B., GIOVANNUCCI E.L., STAMPFER M.J., 1994

Dietary iron intake and risk of coronary disease among men
Circulation ; 89 : 969-974

AUG-THAN-BATU, HLA-PE, THEIN-THAN, 1971

Iron balance in young Burmese women
Union Burma J. Life Sci. ; 4 : 327-333

BARTON D.P.J., JOY M.T., LAPPIN T.R.J., AFRASIABI M., MOREL J.G., O'RIORDAN J., MURPHY J.F., O'HERLIHY C., 1994

Maternal erythropoietin in singleton pregnancies : a randomized trial on the effect of oral hematinic supplementation
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 170 ; 3 : 896-901

BARUTHIO F., 1991

Toxicologie des éléments trace

In : CHAPPUIS Ph. Les oligoéléments en médecine et biologie

Lavoisier Tec et Doc - Ed. Médicales Internationales : 233-238

BEARD J.L., 1994

Iron deficiency : assessment during pregnancy and its importance in pregnant adolescents

Am. J. Clin. Nutr. ; 59 (suppl) : 502S-510S

BEATON G.H., THEIN M., MILNE H., VEEN M.J., 1970

Iron requirements of menstruating women

Am. J. Clin. Nutr. ; 23 : 275-283

BENBOUBKER L., COLOMBAT P., 1994

Anémie, orientation diagnostique

La Revue du Praticien (Paris) ; 44 : 2093-2102

BINET C., 1995

Anémie par carence martiale : étiologie, physiopathologie, diagnostic, traitement

La Revue du Praticien (Paris) ; 45 : 911-914

BLOT I., TCHERNIA G., CHENAYER M., HILL C., HAJERI H., LELUC R., 1980

La carence martiale chez la femme enceinte. Etude de son retentissement chez le nouveau-né. Influence d'un traitement martial systématique.

J. Gyn. Obst. Biol. Repr. ; 9 : 489

BLOT I., REY A., KALTWASSER J.P., FRANCOUAL J., PAPIERNIK E., TCHERNIA G., 1982

Folate and iron deficiencies in mothers and their newborn children

Blut ; 44 : 297

BLOT I., PAPIERNIK E., KALTWASSER J.P., WERNER E., TCHERNIA G., 1981

Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy.

Gynecol. Obstet. Invest. ; 12 : 294

BOULANGER P., POLONOVSKI J., BISERTE G., DAUTREVAUX M., 1989

Les constituants des organismes vivants

In : Abrégé de biochimie médicale ; Tome 1

Masson, Paris : 348

BRETON-GORIUS J., REYES F., ROCHANT H., ROSA J., VERNANT J.P.,
1992

L'hématologie de B. Dreyfus
Editions Flammarion

CHARLTON R. W., DERMAN D., SKIKNE B., LYNCH S.R., SAYERS M.H.,
TORRANCE J.D., BOTHWELL T.H., 1977

Iron stores, serum ferritin and iron absorption
In : BROWN E.B., AISEN P., FIELDING J., CRICHTON R.R.
Proteins of iron metabolism
New York, Grune and Stratton Inc : 387-392

COLE S.K., BILLEWICZ W.Z., THOMSON A.M., 1971

Sources of variation in menstrual blood loss
J. Obstet. Gynaecol. Br. Comwth. ; 78 : 933-939

COLE S.K., THOMSON A.M., BILLEWICZ W.Z., BLACK A.E., 1972

Haematological characteristics and menstrual blood losses
J. Obstet. Gynaecol. Br. Comwth. ; 79 : 994-1001

COOK J.D., LYNCH S.R., 1986

The liabilities of iron deficiency
Blood ; 68 : 803-809

McCORD J.M., 1991

Is iron sufficiency a risk factor in ischemic heart disease ?
Circulation ; 83 : 1112-1114

CROSS C.E., HALLIWELL B., BORISH E.T. et coll., 1987

Oxygen radicals and human disease
Annals of Internal Medicine ; 107 : 526-545

DORE D., 1994

Métabolisme du fer
In : DORE D.
Biochimie clinique
Paris, Ed. Maloine : 123

DUPIN H. ET COMMISSION SPÉCIALISÉE. CENTRE NATIONAL DE
COORDINATION DES ETUDES ET RECHERCHES SUR
L'ALIMENTATION (CNERNA), 1981

Apports nutritionnels conseillés pour la population française
Paris, Edition Technique et Documentation - Lavoisier : 120 p.

ENTMAN S.S., MOORE R.M., RICHARDSON L.D., KILLAM A.P., 1982
Elevated serum iron in toxemia of pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 143 : 143-398

ERIKSSON U.J., HAKAN BORG L.A., FORSBERG H. et STYRUD J., 1991
Diabetic Embryopathy : Studies with animal and in vitro models
Diabetes ; 40 (Suppl. 2) : 94-98

FAVIER A., 1991
Les oligoéléments en nutrition humaine
In : CHAPPUIS Ph.
Les oligoéléments en médecine et biologie
Lavoisier Tec et Doc - Ed. Médicales Internationales : 41-75

GALAN P., HERCBERG S., SOUSTRE Y., DOP M.C., DUPIN H., 1985
Factors affecting iron stores in French female students
Human Nutrition : Clinical Nutrition : 39C : 279-287

GARZETTI G.G., TRANQUILLI A.L., CUGINI A.M., MAZZANTI L.,
CESTER N. et ROMANINI C., 1993
Altered lipid composition, increased lipid peroxydation and altered fluidity
of the membrane as evidence of platelet damage in preeclampsia
Obstet. Gynecol ; 81 : 337-340

GASPAR M. J., ORTEGA R.M., MOREIRAS O., 1993
Relationship between iron status in pregnant women and their newborn
babies.
Acta. Obstet. Gynecol. Scand. ; 72 : 534-537

GIBSON H.M., 1973
Plasma volume and glomerular filtration rate in pregnancy and their
relation to differences in fetal growth
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. ; 80 : 1067-1074

GOLDENBERG R., TAMURA T., DUBARD M., JOHNSTON K.E., COPPER
R.L. and NEGGERS Y., 1996
Plasma ferritin and pregnancy outcome
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 175 : 1356-9

GUILLEBAUD J., BARNETT M.D., GORDON Y.B., 1979
Plasma ferritin levels as an index of iron deficiency in women using
intrauterin devices
Br. J. Obstet. Gynecol. ; 86 : 51-55

- GUILLEBAUB J., BONNARD J., MOREHEAD J., MATTEWS A., 1976
Menstrual blood loss with intrauterin devices
Lancet ; 1 : 387-390
- HALLBERG L., 1982
Iron absorption and iron deficiency
Hum. Nutr. Clin. Nutr. ; 36C : 259-278
- HALLBERG L., HOGDAHL A.M., NILSSON L., RYBO G., 1966
Menstrual blood loss - a population study
Acta. Obstet. Gynecol. Scand. ; 45 : 25-56
- HALLBERG L., NILSSON L., 1964
Determination of menstrual blood loss
Scand. J. Clin. Lab. Invest. ; 16 : 244-248
- HARRISON K.A., 1982
Anemia, malaria and sickle cell deseases
Clincs Obstet. Gynaecol. ; 9 : 445
- HEMMINKI E., MERILAINEN J., 1995
Long-term follow-up of mothers and their infants in a randomized trial on iron prophylaxis during pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 173 : 205- 209
- HEFNAWI F., EL-ZAYAT A. F., YACOUT M.M., 1980
Physiologic studies of menstrual blood loss. I. Range and consistency of menstrual blood loss in and iron requirements of menstruating Egyptian women
Int. J. Gynaecol. Obstet. ; 17 : 343-352
- HERCBERG S., 1996
Fer : faut-il supplémenter la femme enceinte ?
Gyn. Obst. ; 350 : 13-15
- HERCBERG S., PREZIOSI P., GALAN P., 1991
Le fer
In : CHAPPUIS Ph.
Les oligoéléments en médecine et biologie
Lavoisier Tec et Doc - Ed. Médicales Internationales : 314-346
- HERCBERG S., 1988
La carence en fer en nutrition humaine
E.M.I. Paris : 203 p.

HERCBERG S., 1986

Faut-il supplémenter les femmes enceintes ?

In : Colloque international

"L'alimentation des femmes enceintes"

Paris Maison de la Chimie : 155

HERCBERG S., SOUSTRE Y., GALAN P., BERTHIER A.M., SUQUET J.P.,
DUPIN H., 1984

Apports alimentaires en fer dans une population de femmes françaises en
âge de procréer

Ann. Nutr. Métab. ; 28 : 77-84

HERCBERG S., GALAN P., SOUSTRE Y., DOP M.C., DEVANLAY M.,
DUPIN H., 1983

Statut en fer au cours de la grossesse : étude multicentrique dans la région
parisienne.

In : Colloque INSERM/ISTA

"Groupes à risque de carence en fer dans les pays industrialisés."

INSERM ; Vol 113 : 69-88

HOLLAN S., JOHANSEN K.S., 1993

Adequate iron stores and the "Nil Nocere" principle

Haematologia, vol. 25 ; 2 : 69-84

HUBEL C.A., KOZLOV A.V., KAGAN V.E., EVANS R.W., DAVIDGE S.T.,
McLAUGHLIN M.K., ROBERTS J., 1996

Decreased transferrin and increased transferrin saturation in sera of women
with preeclampsia : implications for oxidative stress

Am. J. Obstet. Gynecol. ; 175 : 692-700

HUGHES A., 1991

Anemia in pregnancy, Maternal health and safe motherhood, Family health
OMS, Geneva

HYTTEN F., 1985

Blood volume changes in normal pregnancy

Clin. Haemat. : 14 ; 601-612

HYTTEN F.E., PAITIN D.B., 1963

Increase plasma volume during normal pregnancy

J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. ; 70 : 402-407

KUHN I.N., MONSEN E.R., COOK J.D., FINCH C.A., 1968

Iron absorption in man

J. Lab. Clin. Med. ; 71 : 715-721

LAGENTE M., 1993

Métabolisme du fer

In : VALDIGUIE P.

Biochimie clinique

Lavoisier Tec et Doc - Ed. Médicales Internationales : 115

LECERF J.M., DEBEUGNY-LECERF B., FANTINO M., ISOREZ D.,
MARECAUX N., DELCROIX M., 1993

Enquête alimentaire auprès de 50 femmes enceintes dans le Nord de la
France

Cah. Nutr. Diét. ; XXVIII ; 6 : 350-358

LLEWELLYN-JONES D., 1965

Severe anemia in pregnancy (as seen in Kuala-Lumpur, Malaysia)

Australian-New Zealand J. Obstet. Gynaecol. ; 5 : 191

LOISEAU J.P., LEQUEU Y., BRUNET LECOMTE P., FONTAINE M., 1992

Efficacité et tolérance d'un complément en fer alimentaire (Bio-fer) dans
l'anémie gravidique

Rev. fr. Gynécol. Obstét. ; 87: 12 : 599-602

LONGO L.D., 1983

Maternal blood volume and cardiac output during pregnancy : a hypothesis
of endocrinologic control

Amer. J. Physiol. : 245 ; R720-R729s

LONGPRE B., 1994

Les anémies : abrégé

Ed. Masson, 2e édition : 276 p.

MAGNUSSON M.K., SIGFUSSON N., SIGVALDASON H.,
JOHANNESSON G.M., MAGNUSSON S., THORGEIRSSON G., 1994

Low iron-binding capacity as a risk factor for myocardial infarction

Circulation ; 89 : 102-108

MILMAN N., AGGER A.O., NIELSEN O.J., 1994

Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn
infants

Acta. Obstet. Gynecol. Scand. ; 73 : 200-204

MINISTERE DE LA SANTE NATIONALE ET DU BIEN-ETRE SOCIAL,
1983

Apports nutritionnels recommandés pour les Canadiens, 202 p.

Ottawa, Ministère des Approvisionnements et Services Canada.

NATIONAL RESEARCH COUNCIL, 1980
Recommended dietary allowances, 9th edition, 185 p.
Washington D.C., National Academy of Sciences

OLSZON E., ISAKSSON B., NORRBY A., SOLVELL L., 1978
Food iron absorption in iron deficiency
Am. J. Clin. Nutr. ; 31 : 106-111

PIRANI B. B. K., CAMPBELL D. M., MCGILLIVRAY I., 1973
Plasma volume in normal first pregnancy
J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. ; 80 : 884-887

PUOLAKKA J., 1983
Serum ferritin as a measure of iron stores during pregnancy
In Colloque INSERM/ISTA :
"Groupes à risque de carence en fer dans les pays industrialisés"
INSERM, vol. 113 : 89-98

REYNOLDS, 1993
Iron and iron compounds
In MARTINDALE
The Extra Pharmacopoeia
30e Ed ; London, The Pharmaceutical Press : 974

ROUSSELET F., 1991
Introduction
In : CHAPPUIS Ph.
Les oligoéléments en médecine et biologie
Lavoisier Tec et Doc - Ed. Médicales Internationales : 1-6

SALONEN J.T., NYSSONEN K., KORPELA H., TUOMILEHTO J.,
SEPPANEN R. and SALONEN R., 1992
High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial
infarction in Eastern Finnish men.
Circulation ; 86 : 803-811

SAMUELS P., MAIN E.K., MENNUTI M.T., GABBE S.G., 1987
The origin of increased serum iron in pregnancy-induced hypertension
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 157 : 721-5

SCHOLL T.O., HEDIGER M.L., FISCHER R.L., SHEARER J.W., 1992
Anemia versus iron deficiency : increased risk of preterm delivery in a
prospective study
Am. J. Clin. Nutr. ; 55 : 985-8

- SINGLA P.N., GUPTA V.K., AGARWAL K.N., 1983
Storage iron human fetal organs in relation to maternal hypoferrremia
In Colloque INSER/ISTA :
"Groupes à risque de carence en fer dans les pays industrialisés."
INSERM, Vol 113 : 225-236
- SOUSTRE Y., GALAN P., BERTHIER A.M., HERCBERG S., 1982
Couverture des besoins en fer : difficulté de concilier les apports conseillés et les apports réels.
In Colloque INSERM/ISTA :
"Groupes à risque de carence en fer dans les pays industrialisés"
INSERM, Vol 113 : 303-308
- STATENS LIVSMEDELSVERKS MEDDELANDEN, 1981
Svenska näringsrekommendationer.
Statens livsmedelsverks, Box 622, 75126 Uppsala.
- TAKEHARA Y., YOSHIOKA T., SASAKI J., 1990
Changes in the levels of lipoperoxide and antioxidant factors in human placenta during gestation
Acta Med Okayama ; 44 (2) : 103-111
- TAMURA T., GOLDENBERG R.L., JOHNSTON K.E., CLIVER S.P. and HICKEY C.A., 1996
Serum ferritin : a predictor of early spontaneous preterm delivery
Obstet. Gynecol. ; 87 : 360-5
- TAYLOR D.J., LIND T., 1979
Red cell mass during and after normal pregnancy
Brit. J. Obstet. Gynaec. ; 86 : 364-370
- THOMSEN J.K., PRIEN-LARSEN J.C., DEVANTIER A., FOGH-ANDERSEN N., 1993
Low dose iron supplementation does not cover the need for iron during pregnancy
Acta. Obstet. Gynecol. Scand. ; 72 : 93-8
- ULMER H.U., GOEPEL E., 1988
Anemia, ferritin and preterm labor
J. Perinat. Med. ; 16 : 459-465
- VIALETTES B., 1995
Radicaux libres et pathologies
Actualités en diététique ; 5 : 644-647

WANG Y., WALSH S.W., GUO J., ZHANG J., 1991(a)
Maternal levels of prostacyclin, thromboxane, vitamin E, and lipid peroxides throughout normal pregnancy
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 165 : 1690-4

WANG Y., WALSH S.W., GUO J., ZHANG J., 1991(b)
The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood
Am. J. Obstet. Gynecol. ; 165 : 1695-1700

WILLIAMS M. D., WHEBY M. S., 1992
Anemia in pregnancy
Med. Clin. N. Amer. ; 76 : 631-647

WISDOM S.J., WILSON R., McKILLOP J.H., WALKER J.J., 1991
Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension
Am. J. Obstet. Gynecol ; 165 : 1701-4

WHITTAKER P. G., MACPHAIL S., LIND T., 1996
Serial hematologic changes and pregnancy outcome
Obstet. Gynecol. ; 88 : 33-9

ZITTOUN J., BLOT I., HILL C., ZITTOUN R., PAPIERNIK E., TCHERNIA G., 1983
Iron supplements versus placebo during pregnancy. Its effects on iron and folate status on mothers and newborns.
Ann. Nutr. Metab. ; 27 : 320-327

**FER ET GROSSESSE : FAUT-IL SUPPLEMENTER
SYSTEMATIQUEMENT LA FEMME ENCEINTE ?**

La carence en fer constitue le trouble nutritionnel le plus répandu dans le monde. Les femmes enceintes forment un des groupes à haut risque de carence puisque les besoins sont considérablement augmentés. Elles vont s'adapter à cette demande en puisant le fer dans leurs réserves ; cependant, beaucoup d'entre elles ont des réserves très faibles, voire nulles avant même d'être enceintes. Quand on sait que les apports alimentaires sont également faibles, même en pays industrialisés, on comprend l'intérêt de recommander une supplémentation martiale systématique lors de la grossesse.

En effet, la carence en fer a des conséquences non seulement maternelles (anémie ferriprive entre autres), mais aussi pour le fœtus : de nombreuses études ont montré un risque accru de prématurité, de faible poids de naissance, et de troubles du développement fœtal.

Cependant, une controverse s'est développée concernant le risque oxydatif lié à un apport systématique en fer. On sait que le fer entre dans les mécanismes de formation in vivo des radicaux OH° et ceci pourrait avoir un retentissement fœtal et maternel puisqu'on sait par ailleurs que le stress oxydant est accru pendant la grossesse.

Une supplémentation en fer ne devrait pas être systématique, mais devrait rester réservée à des femmes ayant des réserves martiales insuffisantes en début de grossesse. Elle devrait être évitée pour une grossesse pathologique (hypertension, diabète) car le stress oxydant est encore plus important dans ce cas.

MOTS CLEFS : Fer, Grossesse, Stress oxydant, Peroxydation, Supplémentation

JURY : Mme le professeur A.M. ROUSSEL	Président du Jury
Mme I. HININGER-FAVIER	Docteur es Sciences
M R. SANSON	Docteur en Médecine
M D. BROQUET	Docteur en Pharmacie
Melle M. LAMBERT	Docteur en Pharmacie

DATE DE LA SOUTENANCE :**Le 26 novembre 1997**