

Étude de la prévalence de la carence martiale aux urgences pédiatriques de Pau

Coraline Obert

▶ **To cite this version:**

Coraline Obert. Étude de la prévalence de la carence martiale aux urgences pédiatriques de Pau. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01346729

HAL Id: dumas-01346729

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01346729

Submitted on 19 Jul 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.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES MEDICALES

Année 2016

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 30 juin 2016 par

OBERT Coraline

Née le 21 juin 1987 à Malo-les-bains

Etude de la prévalence de la carence martiale aux urgences pédiatriques de PAU

Directeur de thèse

Monsieur le Docteur MANSIR Thierry

Monsieur le Professeur PEREL Yves	Président du jury
Monsieur le Professeur BARAT Pascal	Membre du jury
Monsieur le Professeur FAYON Michael	Membre du jury
Madame le Docteur CADIX Claire	Membre du jury

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Yves PEREL
Praticien Hospitalier
Professeur des Universités

Vous me faites un grand honneur en acceptant de présider ce jury. Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pascal BARAT
Praticien Hospitalier
Professeur des Universités

Je vous suis très reconnaissante d'avoir accepté d'être rapporteur et juge de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Mikael FAYON
Praticien Hospitalier
Professeur des Universités

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Claire CADIX
Médecin généraliste

Je te remercie d'être juge de mon travail. Je te remercie de m'avoir fait découvrir et aimer ton métier de médecin généraliste, je suis très heureuse et honorée de te compter parmi le jury.

A Monsieur le Docteur Thierry MANSIR,
Praticien Hospitalier

Je te remercie infiniment de m'avoir permis de réaliser ce travail, avec beaucoup de liberté et de confiance accordée, associées à une disponibilité sans faille. Merci pour ton soutien et nos échanges studieux et rêveurs.

A toute l'équipe des urgences pédiatriques de Pau,

Merci de votre coopération et de votre motivation pour le recueil de données, sans vous rien n'aurait été possible.

Aux médecins biologistes de l'hôpital de Pau, aux bibliothécaires et informaticiens,

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre aide précieuse. Vous avez été d'un soutien irréprochable.

A mes parents, vous m'avez soutenue, vous m'avez offert la possibilité d'avoir le choix dans ma vie et vous étiez présents lorsque j'en avais besoin. Merci d'avoir toujours cru en moi et merci pour votre amour qui fait de notre famille ce qu'elle est aujourd'hui. Ma petite maman, merci pour ton courage et ta patience dans la lecture et relecture de ce travail.

A Lucile, ma grande sœur, tu es toujours disponible quand j'ai besoin de toi, à Philipp, mon joli frère et à mon petit Louis dont je suis déjà très fière. J'aimerai tant vous voir plus souvent.

A ma mamie, merci pour ta sagesse, ta confiance et ta complicité. C'est aussi grâce à toi si je suis là aujourd'hui.
A mamie Suzanne, Papily et papy gaston, qui auraient été fiers d'être là.

A ma Tante Monique qui a traversé la France pour être présente aujourd'hui.

A toute la famille, merci pour votre soutien depuis le premier jour d'entrée à l'université et merci d'être là aujourd'hui.

Aux amis du Nord et d'Espagne, vous êtes venus de loin pour m'encourager, merci pour votre présence.

Une petite dédicace **aux colocs** de ces dix dernières années :
A Popo, tu as été la première et je n'oublierai jamais nos belles années lilloises.
A Marie, pour ton soutien dans les moments difficiles des premiers mois de l'internat.
A Audrey, Jeff, Tom, Popo, Nono, Léa, Damien, merci pour votre bonne humeur et votre spontanéité. Grâce à vous, je me sens « chez moi » à Pau.

Aux copains de Fac, du Nord et du Sud-Ouest qui m'ont accompagnée dans cette aventure.

Merci à tous mes amis qui me rendent la vie belle par leur présence.

A Maxime, la vie était déjà jolie avant de te rencontrer mais maintenant elle est merveilleuse. Merci pour ta patience, ton écoute et ton soutien en tant qu'expert Word-Excel ! J'ai hâte de concrétiser nos rêves d'évasion…

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

ANAES : Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé

CFT : Coefficient de Fixation du fer par la Transferrine

CM : Carence Martiale

CRP : Protéine C Réactive

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

Espghan : European Society of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition

fL : Femtololitre

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

IDE : Indice d'England

NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : Oto-Rhino-laryngé

PCT : Procalcitonine

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VGM : Volume globulaire moyen

WHO : World Health Organization

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7

1 PREMIERE PARTIE 9

1.1 LA PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE DANS LE MONDE ET EN FRANCE 11
1.2 LA PHYSIOLOGIE DU FER 12
1.3 LES FACTEURS DE RISQUE DE CARENCE MARTIALE 14
1.4 LES SIGNES CLINIQUES ET LES CONSEQUENCES DE LA CARENCE MARTIALE 15
1.5 LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CARENCE MARTIALE 16
1.6 LES ANEMIES MICROCYTAIRES 20
1.7 FER, IMMUNITE ET INFLAMMATION 21
1.8 LE FER ET LES INFECTIONS ORL A REPETITION 22
1.9 LE FER DANS L'ALIMENTATION 23
1.10 PREVENTION ET TRAITEMENTS DE LA CARENCE MARTIALE 25
1.11 SYNTHESE 26

2 METHODES 27

2.1 LE TYPE, LA DUREE D'ETUDE ET LA TAILLE DE L'ECHANTILLON 28
2.2 DEFINITION DE LA POPULATION ETUDIEE 28
2.3 LES OUTILS 29
2.4 LE RECUEIL DE DONNEES 33
2.5 LE RESPECT DES REGLES D'ETHIQUE 33
2.6 SAISIES ET TRAITEMENTS DES DONNEES 34

3 RESULTATS 35

3.1 PROFIL DE LA POPULATION ETUDIEE 36
3.2 ETUDE DE LA CARENCE MARTIALE 39
3.2.1 Rappel des seuils définissant une carence martiale 39
3.2.2 Répartition de la population étudiée sur notre algorithme 39
3.2.3 Prévalence de la carence martiale 40
3.2.3.1 Prévalence de la carence martiale selon l'âge 41
3.2.3.2 Prévalence de la carence martiale selon le sexe 42
3.2.4 Etude de l'inflammation et des pathologies infectieuses chez les patients carencés 43
3.2.5 Etude des facteurs de risque de carence martiale chez les patients carencés 43
3.3 LES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DE LA CARENCE MARTIALE 44
3.3.1 Etude des marqueurs diagnostiques du fer selon l'âge 44
3.3.2 Etude des marqueurs diagnostiques du fer selon le sexe 45
3.3.3 Etude des marqueurs diagnostiques du fer selon la CRP 46
3.3.4 Evaluation des marqueurs biologiques chez les patients qui ont une ferritine basse 47
3.3.5 Etude de la ferritine chez les six patients carencés diagnostiqués par le modèle CST 47
3.3.6 Etude des patients ayant une ferritine supérieure à 100 µg/L 48
3.4 ETUDE DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ LES PATIENTS AYANT DES ANTECEDENTS D'INFECTION ORL A REPETITION 49
3.5 ETUDE DE L'ANEMIE 50

3.5.1 Prévalence de l'anémie 50
3.5.2 Répartition des anémies 50
3.5.3 L'anémie selon l'âge 51
3.5.4 L'anémie selon le sexe 51
3.5.5 Les infections ORL à répétition chez les patients anémiés 52
3.5.6 Autres variables chez les patients anémiés 52

4 DISCUSSION 53

4.1 RESULTAT PRINCIPAL 54
4.2 LA METHODE UTILISEE 55
4.2.1 L'étude 55
4.2.2 La population étudiée 56
4.2.3 Le questionnaire 56
4.3 LA DEFINITION BIOLOGIQUE 58
4.3.1 Modèle ferritine 58
4.3.2 Modèle cst 60
4.3.3 L'émergence de nouveaux marqueurs 62
4.3.4 Influence de la CRP sur les différents marqueurs biologiques 62
4.3.5 Autres biais 63
4.4 LES INFECTIONS ORL A REPETITION 64
4.5 ETUDE DE L'ANEMIE 65
4.6 PERSPECTIVES 66

CONCLUSION 68

BIBLIOGRAPHIE 70

TABLEAUX ET FIGURES 76

ANNEXES 77

ANNEXE 1 : HETERO-QUESTIONNAIRE ANONYMISE VIA ''GOOGLE FORMS'' 78

INTRODUCTION

La carence en fer est le déficit nutritionnel le plus répandu dans le monde et en particulier chez les enfants.

Aux Etats-Unis, d'après une étude réalisée en 1997, la prévalence de la carence martiale est de 9 % chez les enfants âgés de 1 à 2 ans ainsi que chez les adolescentes.[1] Elle est de 5 % chez les enfants de plus de deux ans. En Europe, la prévalence de la carence martiale à l'âge d'un an est de 7,2%.[2] Dans l'étude du Val de Marne, réalisée en 1988, 29 % des enfants de moins de deux ans, 14 % des jeunes de deux à six ans et 15% des adolescentes présentent une carence en fer.[3] Ces données sont peu récentes et hétérogènes.

La prévalence de la carence martiale dans les pays développés a nettement diminué depuis l'amélioration globale des conditions de vie et de l'alimentation avec surtout l'introduction dans les années 70 des laits infantiles. Au cours de ces dernières années, un grand nombre de travaux suggèrent que des fractions non négligeables de la population française, en particulier les adolescentes, pouvaient avoir des apports en fer assez lointains des recommandations nutritionnelles journalières. Or, le défaut d'apport est l'une des principales causes de carence martiale. Elle touche particulièrement le prématuré, le nourrisson, les adolescentes et les enfants issus de milieux défavorisés.

A un stade avancé, la carence martiale induit une anémie ferriprive pouvant altérer le développement intellectuel et moteur de l'enfant. Il est donc primordial de la diagnostiquer le plus tôt possible.

La carence martiale reste un problème d'actualité de santé publique en France à cause de sa persistance et de ses conséquences sur le développement de l'être humain.

Nous souhaitons étudier, à partir d'une enquête épidémiologique descriptive, la prévalence de la carence martiale des enfants se présentant aux urgences pédiatriques de Pau et bénéficiant d'un bilan biologique. Tous les patients qui accepteront l'étude auront un bilan martial biologique associé au bilan demandé par le médecin des urgences. Nous voulons de plus à partir d'un hétéro questionnaire étudier la relation entre la carence martiale et les infections ORL à répétition. Enfin, nous analyserons parmi les patients anémiés la part d'anémie par carence martiale.

1 PREMIERE PARTIE

La carence martiale est une pathologie fréquente et nous disposons de thérapeutiques simples pour la traiter. Les infections ORL constituent l'un des motifs principaux de consultation en médecine générale.

Durant mon stage de pédiatrie, j'ai été marquée par le fait que certains enfants étaient très sujets aux infections ORL. Beaucoup de parents me demandaient si ces enfants ne manquaient pas de « vitamines ». Nous avons alors pensé qu'il serait intéressant d'analyser le stock en fer des enfants. Il n'existe pas, à ma connaissance, d'études récentes concernant le statut martial des enfants. Par ailleurs, les démarches diagnostiques des médecins concernant la carence martiale semblent très hétérogènes.[4]

« L'Académie Américaine de pédiatrie » recommande pour les nourrissons à haut risque un dépistage avant 12 mois et pour les autres entre 15 et 18 mois.[5] L'amélioration de la nutrition des nourrissons repousse l'âge à risque d'anémie ferriprive.[6] A contrario, comme le dépistage de l'anémie n'a pas montré de bénéfice, le comité national de dépistage au Royaume-Uni met l'accent sur la prévention par conseils diététiques.

1.1 La prevalence de la carence martiale dans le monde et en France

L'enfant né à terme a à la naissance une quantité suffisante en fer pour subvenir à ses besoins durant les six premiers mois de vie. Après cette période, le statut en fer de l'enfant dépend entre autres de l'alimentation. L'enfance est une période de la vie où l'on grandit beaucoup. Des stocks en fer importants sont donc nécessaires.

La carence martiale de l'enfant est devenue relativement rare dans les pays occidentaux. Mais, elle reste une réalité dans les pays en voie de développement.

En Europe, dans l'étude « Euro- growth study », la prévalence de la carence martiale à l'âge d'un an est de 7,2 % .[2] L'étude NHANES, réalisée aux Etats- Unis en 1999 et portant sur une population de plus de 24 000 personnes, montre une prévalence de la carence en fer sans anémie de 7 à 9 % chez l'enfant d'un à deux ans et chez l'adolescente. La prévalence est de 2 à 5 % chez l'enfant de 3 à 11 ans et de 1 à 5 % chez l'adolescent.[1]

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, 40 % de la population mondiale est anémiée. L'anémie ferriprive représenterait 50 % des cas d'anémie.[7] Une étude récente réalisée en Algérie en 2014 montre que la carence martiale touche 53 % des enfants et la prévalence de l'anémie ferriprive est à 34 %.[8]

En France, une étude épidémiologique a été réalisée en 1988 dans le Val-de-Marne et portait sur un échantillon de 1 200 sujets. La carence en fer est alors définie par l'existence d'au moins deux paramètres anormaux parmi les quatre indicateurs utilisés (ferritine sérique, protoporphyrine érythrocytaire, CST et VGM). La prévalence de carence martiale retrouvée est à 29 % chez les enfants âgés de 6 mois à 2 ans, à 14 % chez les enfants de 2 à 6 ans et à 15 % chez les adolescentes.[3]

La Haute Autorité de Santé se base sur une étude de 2001 réalisée par Hercberg et Al[3], pour ses recommandations « sur le diagnostic de la carence martiale » de mars 2011. Le déficit en fer dans la population pédiatrique française est alors de 48 % à 10 mois, 17 % à 4 ans et de 15,4 % chez les filles âgées de 14-15 ans. Le risque de carence martiale existe donc surtout entre six mois et trois ans et chez l'adolescente.

Une étude réalisée en 2005 en France montre une prévalence de 39,2 % chez les enfants de 16- 18 mois. La carence martiale est alors définie à partir d'une ferritine inférieure à 12 µg/L.[9]

Si les prévalences de la carence martiale retrouvées sont hétérogènes, c'est parce qu'il n'existe pas de critère diagnostique standardisé.[10] Par ailleurs, les écarts de prévalence peuvent être aussi attribués à la diversité des populations ou à des modes alimentaires différents. La prévalence de la carence martiale est donc à interpréter avec prudence. Il est important de rappeler la physiologie du fer pour définir biologiquement la carence martiale.

1.2 LA PHYSIOLOGIE DU FER

Le fer est un cofacteur important qui joue un rôle dans de nombreux processus biologiques dont le transport d'oxygène, le transport d'électrons et la synthèse de l'ADN.[11] Il sert surtout à la synthèse de l'hémoglobine. L'hémoglobine est produite dans le cytoplasme des érythroblastes de la moelle osseuse.

Environ 75 % du fer de l'organisme se trouve sous une forme héminique au niveau de l'hémoglobine, la myoglobine et des enzymes respiratoires. Cela représente le pool métabolique, soit 2,5 g de fer.

Entre 10 à 15 % du fer est mis en réserve grâce à la ferritine.[12] Ce pool de stockage se situe dans la muqueuse intestinale, le foie, la moelle osseuse et les érythrocytes. Au niveau intestinal, l'absorption du fer est assurée par les entérocytes matures situés au sommet des villosités duodénales. Les formes de stockage ont un rôle essentiel de protection de la cellule contre l'effet oxydant du fer.

Enfin, une faible fraction du fer est présente dans le plasma, associée à la transferrine. La transferrine est la protéine qui transporte le fer vers les cellules. C'est un pool d'échange. Le fer est capté par endocytose, via des récepteurs de la transferrine, par les érythroblastes et les hépatocytes. Après délivrance du fer aux cellules cibles, la transferrine est à nouveau disponible pour aller transporter du fer provenant de l'intestin ou des macrophages. Sa demi-vie est de 8 jours.

Le foie est un organe majeur du métabolisme du fer car il produit la transferrine, l'hepcidine et la ferritine. Le métabolisme du fer se fait en circuit fermé. Les 20-25 mg de fer nécessaires quotidiennement à l'érythropoïèse proviennent essentiellement de la dégradation des globules rouges sénescents et du recyclage par les macrophages.

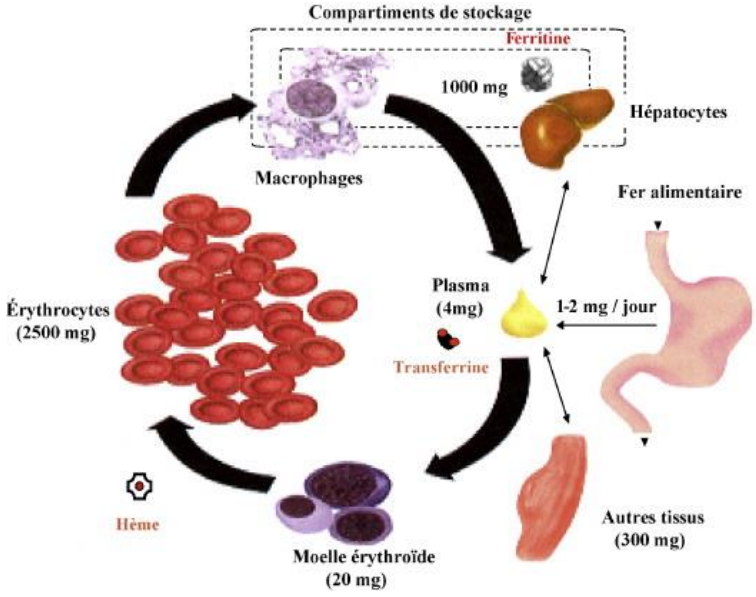


Figure 1 : Schéma du cycle du fer

Les pertes en fer sont très faibles et représentent environ 20 µg/kg/jour chez le nourrisson et 1 à 2 mg par jour chez l'adulte. Elles sont surtout secondaires à la desquamation des cellules digestives. Le fer est peu éliminé par les voies urinaires. L'organisme limite les apports en fer en maintenant son absorption intestinale très basse et en favorisant son stockage dans le foie et les macrophages de la rate par un mécanisme hautement contrôlé. L'hepcidine est l'élément principal de ce mécanisme de contrôle.[13]

Au cours de ces dernières années, la découverte de l'hepcidine, oligo-élément anti-infectieux, a bouleversé les connaissances du métabolisme du fer. C'est l'induction de la synthèse de l'hepcidine qui est à l'origine de la séquestration du fer observée dans les anémies inflammatoires et de l'inhibition de l'absorption digestive au niveau des entérocytes.

Chez le fœtus, l'accumulation d'hémoglobine et donc de fer est rapide. A la naissance, l'enfant à terme présente une polyglobulie en rapport avec une activité érythropoïétique intense. Puis, l'amélioration de l'oxygénation tissulaire réduit l'activité érythropoïétique réalisant ainsi une économie du fer. Le fer stocké à la naissance couvre les besoins jusqu'à environ 6 mois. Par la suite, la reprise de l'activité érythropoïétique et l'accroissement de la masse corporelle va rapidement épuiser le stock et nécessiter un apport estimé à 1mg/kg/jour. Les besoins vont s'accroître à l'adolescence avec l'accélération de la croissance, l'augmentation du taux d'hémoglobine et l'apparition des règles chez les filles.[14]

Âge	**Quantité de fer par jour (ANR)**
7 mois à 12 mois	11 mg
1 an à 3 ans	7 mg
4 ans à 8 ans	10 mg
9 ans à 13 ans	8 mg
14 ans à 18 ans	11 mg (pour les garçons)
	15 mg (pour les filles)

Tableau 1 : Recommandation des apports journaliers en fer

1.3 LES FACTEURS DE RISQUE DE CARENCE MARTIALE

Une revue italienne[15] a identifié comme causes principales d'anémie carentielle avant l'âge de deux ans des apports insuffisants en fer ou un petit poids de naissance (inférieur à 2500 g). Entre trois et dix ans, la carence martiale fait surtout suite à un défaut d'absorption du fer, comme par exemple dans la maladie cœliaque ou les gastrites à Helicobacter Pylori. Puis, après l'âge de onze ans, les poly ménorrhées sont les causes les plus fréquentes.[16]

La carence d'apport en fer touche particulièrement le prématuré, le nourrisson, l'adolescente et l'enfant en situation de précarité. Elle peut être due à des erreurs diététiques de l'alimentation du nourrisson[17], comme l'introduction tardive de protéines animales, l'introduction précoce du lait de vache avant l'âge d'un an, un régime lacté prolongé exclusif au-delà de deux ans. A noter que l'allaitement maternel prolongé ne semble pas induire un risque de carence martiale.

D'autres facteurs de risque de carence martiale identifiés sont l'âge, les grossesses gémellaires, les prélèvements néonataux itératifs, la race non blanche (surtout asiatique, puis africaine), le sexe masculin, la surcharge pondérale ou encore l'exposition au plomb[18]. La carence martiale de la mère durant la grossesse serait aussi un facteur de risque pour l'enfant. Enfin, les troubles du comportement alimentaire à type de PICA sont également liés à la carence martiale.

Parmi les défauts d'absorption, on retrouve les diarrhées chroniques, les saignements répétés, l'œsophagite sur reflux gastro-œsophagien, des troubles de l'hémostase, les parasitoses intestinales.

Les infections respiratoires fréquentes sont à la fois un facteur de risque de carence martiale et une conséquence de la maladie. Cette relation reste cependant encore controversée.

Il est important de rechercher ces facteurs favorisants lors de l'interrogatoire des patients, car la carence martiale peut avoir de graves conséquences.

1.4 LES SIGNES CLINIQUES ET LES CONSEQUENCES DE LA CARENCE MARTIALE

Il existe peu de signes cliniques spécifiques de la carence martiale. On peut voir des troubles de phanères, des troubles digestifs mais aussi une anorexie, une tristesse, une apathie, une irritabilité. En cas d'anémie, les signes retrouvés sont une pâleur, une asthénie ou un malaise chez les adolescentes.

Chez l'enfant, la carence martiale peut avoir des conséquences morbides sur le développement.[19]Des études fondamentales chez le rat et le singe carencés précocement en fer ont mis en évidence des anomalies morphologiques et fonctionnelles au niveau de l'hippocampe et du striatum. Ces données sont confirmées par des études cliniques chez les enfants carencés en fer. Ces derniers présentent une diminution des capacités cognitives, motrices et socio-émotionnelles, ainsi que des perturbations des cycles « éveil-sommeil » par rapport à la population non carencée.[20] Ces complications ne sont pas toujours réversibles même avec une supplémentation en fer.[21] Cependant, les résultats de ces études sont à prendre avec précaution. En effet, il existe de nombreux facteurs confondants comme la précarité.

La carence martiale a donc des conséquences sur la croissance, le comportement et les capacités de travail. Elle entraîne des troubles de la concentration, une faiblesse musculaire ou une réduction de la capacité à l'effort.

Compte tenu de ces nombreuses conséquences, il est important de la prévenir ou de la dépister rapidement. Les signes cliniques n'étant pas assez précoces ni spécifiques, il est nécessaire de rechercher un diagnostic biologique.

1.5 LE DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CARENCE MARTIALE

On peut distinguer trois phases évolutives de « carence martiale », correspondant à trois états de gravité croissante. Le premier stade est une déficience en fer sans que l'érythropoïèse soit influencée. Il correspond à la diminution des stocks de fer et se manifeste par une réduction des concentrations de ferritine sérique seule. Le deuxième stade, appelé aussi stade latent ou de déplétion, se caractérise par une diminution du fer sérique en raison de l'épuisement des stocks ce qui perturbe l'érythropoïèse sans retentissement sur le taux d'hémoglobine (diminution de la ferritine et du VGM). Puis, survient la troisième phase où apparait une anémie ferriprive.

Les paramètres biologiques sont donc concernés selon la cinétique suivante : baisse de la ferritine, baisse du coefficient de saturation de la transferrine, élévation de la transferrine, baisse du fer sérique, microcytose, hypochromie et baisse du taux d'hémoglobine.

La méthode de référence de diagnostic de la carence martiale est l'analyse du fer sur le myélogramme après coloration de Perls. Cependant, cette méthode est trop invasive pour pouvoir être utilisée comme outil diagnostique.

Le diagnostic biologique d'une carence en fer chez l'enfant a fait l'objet de recommandations par la Haute Autorité de Santé en mars 2011[22] mais sans réel consensus. « Chez l'enfant de moins de six mois, les moyens d'appréciation des stocks en fer par le dosage de ferritine restent imparfaits. Au-delà de six mois, la recherche de carence martiale est réalisée grâce au dosage de la ferritine. »

La ferritine est le marqueur le plus spécifique. Il reste en pratique et en première intention une approche très satisfaisante pour affirmer le déficit en fer. L'augmentation de 1µg/L de la concentration de la ferritine correspond au stockage de 8 mg de fer. Selon l'OMS[7], le diagnostic de carence martiale est posé lorsque la ferritine est inférieure à 15 µg/L chez les patients de plus de 5 ans et inférieure à 10 - 12 µg/L pour les moins de 5 ans. Une ferritine entre 30- 50 µg/L peut indiquer une carence en fer fonctionnelle. Une ferritine supérieure à 100 µg/L écarte une carence martiale. Toutefois, le taux de ferritine peut être faussement normal ou élevé en cas de syndrome inflammatoire ou de maladie hépatocellulaire associée. La ferritine reste alors élevée pendant plusieurs mois après l'inflammation.

La CRP est une protéine de synthèse essentiellement hépatique, de cinétique rapide, sensible et spécifique au syndrome inflammatoire. Son pic plasmatique est atteint en six heures. Sa demi-vie est de huit à douze heures. Elle redevient normale trois à quatre jours après l'inflammation. De plus, dans certaines situations et en particulier lors des viroses, la CRP ne s'élève pas. C'est, cependant, le meilleur marqueur de l'inflammation.

Dans notre étude, nous allons donc doser une ferritine associée à une CRP. Le seuil de CRP défini, à partir duquel l'inflammation a une influence sur la ferritine, est fixé à 30 mg/L.[23] Si la CRP est supérieure à 30 mg/L, alors une carence martiale est définie par une ferritine

supérieure à 30 μg/L.[24] Nous allons cependant écarter de notre étude de la carence martiale, les patients ayant une CRP supérieure à 30 mg/L. En effet, les résultats seront pour la plupart ininterprétables, compte tenu de l'inflammation.

La mesure isolée du fer n'a pas d'intérêt. Sa concentration peut varier du simple au double dans une journée en raison de son cycle nycthéméral. Des études plus récentes confirment que les concentrations du fer seraient plus élevées dans la matinée mais sans réel cycle. La pratique restrictive des prélèvements le matin n'améliorerait donc pas la normalisation des dosages.[25] Les concentrations en transferrine et en ferritine varient beaucoup moins que celles du fer. Le seul intérêt du dosage du fer est de permettre le calcul du coefficient de saturation de la transferrine et de la capacité totale de fixation du fer.

La capacité totale de fixation du fer par la transferrine permet de distinguer les anémies carentielles dans lesquelles la capacité est augmentée, de celles d'origine inflammatoire dans lesquelles elle est normale. Il n'existe pas de norme en fonction de l'âge. Les seuils diagnostiques du CFT et du fer sont respectivement supérieur à 67 μmol/L et inférieur à 7 μmol /L.[26]

Le coefficient de saturation de la transferrine a une valeur seuil de 13-14 % en dessous de laquelle on doit évoquer une inflammation ou une carence en fer avancée. Mais il n'existe pas de consensus chez les enfants (9 % de 1 à 2 ans ; 13 % de 3 à 5 ans ; 14 % de 6 à 15 ans).[27] Il s'agit du pourcentage de sites de fixation de la transferrine occupés par le fer. Il est calculé en divisant la concentration du fer sérique par la capacité totale de fixation de la transferrine. Le coefficient de saturation de la transferrine est un médiocre paramètre lorsqu'il est utilisé seul pour le diagnostic de carence en fer, car il est peu sensible et non spécifique. Cependant, il s'agit d'un marqueur bon marché et facile d'accès. Le seuil inférieur à 10 % est retenu dans le diagnostic de la carence martiale pour le coefficient de saturation de la transferrine.

Pour notre étude, nous avons associé le dosage du fer, du CFT, du CST et du VGM pour augmenter la sensibilité et la spécificité du diagnostic.

Le dosage de l'hémoglobine n'est ni sensible ni spécifique pour le diagnostic de carence martiale. En effet, la carence en fer sera à un stade très avancé avant d'avoir un impact sur l'hémoglobine. Par ailleurs, la carence en fer n'est plus la principale cause d'anémie en Europe et aux Etats- Unis.

Le volume globulaire moyen comme l'hémoglobine diminue après une carence martiale avancée. Il s'agit donc d'un marqueur peu sensible. Les seuils donnés pour le diagnostic d'une microcytose, par la Haute Autorité de Santé [22] sont :

- VGM ≤70 fl avant 2 ans
- VGM ≤73 fl de 2 à 6 ans
- VGM ≤80 fl de 6 à 14 ans

Le dosage du récepteur soluble de la transferrine est utile pour distinguer une anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire. Ce récepteur est la protéine de transfert du fer, du plasma vers l'intérieur de la cellule, après interaction avec la transferrine. Lors d'un état ferriprive et inflammatoire, seule l'élévation du taux du récepteur soluble de la transferrine permettra de faire le diagnostic de carence martiale associé à l'état inflammatoire. L'inconvénient est que malgré le développement d'un standard de référence, les réactifs commercialisés ne sont actuellement pas standardisés et il semble exister une variation inter-individuelle et intra-individuelle élevée notamment chez l'enfant. L'utilisation du récepteur soluble de la transferrine apparaît peu sensible pour établir le diagnostic de carence en fer chez l'enfant.

La concentration des réticulocytes et la protoporphyrine érythrocytaire seraient de meilleurs prédicteurs de la carence martiale chez les enfants. Ils permettent une détection plus rapide de la carence martiale. Cependant, ils sont mesurés par peu d'automates et leurs valeurs sont peu spécifiques.[28] Le dosage de l'hepcidine sérique pourrait être un indicateur de stock en fer mais les résultats sont préliminaires.

En bilan, plusieurs « modèles biologiques » sont décrits pour diagnostiquer la carence martiale avec ou sans anémie :

a) Le modèle du NHANES III (National Health and Nutrition Examination Survey) 1999 2002 aux Etats- Unis associe au moins deux marqueurs anormaux parmi la ferritine, le coefficient de saturation de la transferrine et la protoporphyrine érythrocytaire. Les seuils utilisés sont (issus du NHANES II) : une hémoglobine inférieure à 11 g/dL, un VGM inférieur à 74 fl, un coefficient de saturation de la transferrine inférieur à 10 % ou une ferritine inférieure à 10 μg/L.[1]

b) La Haute Autorité de Santé conclut que, lorsqu'une carence martiale est recherchée, il faut doser la ferritine quelle que soit la situation clinique, sauf chez les enfants de moins de six mois. Cependant, elle rappelle aussi que l'exploration commence par l'hémogramme. En situation complexe, comme l'inflammation où la ferritine n'est pas informative, le dosage du coefficient de saturation de la transferrine peut être utile, de même que des marqueurs de l'inflammation, des marqueurs de dénutrition ou des examens spécifiques du contexte clinique. Les marqueurs du fer ne devraient pas être dosés en situation d'inflammation aiguë.[22]

c) Le modèle de COOK utilise deux indicateurs : la ferritine, et le récepteur soluble de la transferrine.[28]

d) Une autre façon de diagnostiquer une anémie par carence martiale est de donner du fer per os et de regarder l'évolution de l'hémoglobine après un mois de traitement.[5] Ce modèle n'est pas utilisable avant l'âge de six mois.[29]

e) Une étude française, issue des archives de pédiatrie de 2012[16] et une autre de 2013 issue de « l'American Academy of Family Phyisicians »[30] indiquent que pour rechercher une carence martiale lors d'une anémie microcytaire, il faut doser la ferritine couplée à la CRP, le fer sérique, le coefficient de saturation et la capacité totale de fixation de la transferrine. Cependant, il n'y est pas indiqué de seuils pour les valeurs référencées en pédiatrie.

Nous nous sommes basés sur l'algorithme de ces études pour établir la prévalence de la carence martiale de notre population. Dans notre population d'enfants, sujette aux infections à répétition, nous ne pouvons pas étudier la carence martiale à partir de la ferritine seule.

Nous allons aussi exclure les enfants de moins de six mois ayant des résultats ininterprétables. Par ailleurs, les prélèvements capillaires ne donnent pas les mêmes résultats numériques que les prélèvements veineux, notamment du fait de la stase circulatoire avec des différences de résultats allant de 5 à 20 %. C'est pourquoi nous allons aussi exclure les patients ayant un bilan sanguin réalisé par micro-méthode.

Nous rappelons qu'il est important de diagnostiquer précocement la carence martiale car elle est la cause principale des anémies microcytaires hypochromes de l'enfant dans le monde.

1.6 LES ANEMIES MICROCYTAIRES

Autrefois, la carence martiale était l'une des principales causes d'anémie. Ce n'est plus la cause la plus fréquente dans les pays industrialisés. En effet, aux Etats-Unis, 60 % des anémies ne sont plus imputables à la carence martiale. L'hémoglobine n'est donc plus assez sensible ni spécifique pour être utilisée pour le diagnostic de la carence martiale.

Les autres étiologies d'anémies microcytaires sont l'inflammation, la thalassémie, les anémies sidéroblastiques et le saturnisme.

L'anémie est définie par un chiffre inférieur à deux déviations standards de la norme inférieure d'une même population selon le « World Health Organization, the United Nations Children's Fund and United Nations University ». Les valeurs seuils sont une hémoglobine inférieure à 13,5 g/dL à la naissance, inférieure à 11 g/dL chez l'enfant de 6 mois à 2 ans, à 11,2 g/dl chez l'enfant de 3 à 5 ans[31] et inférieure à 12 g/dl entre 6 et 14 ans. Bien qu'ils soient encore souvent utilisés, notamment dans les pays en développement, ces seuils ne font pas l'objet d'un consensus universel et des valeurs différentes peuvent parfois être utilisées.

Lorsque qu'une anémie microcytaire est retrouvée, quelque soit le taux de CRP, une ferritine inférieure à 30 µg/L diagnostique une carence martiale, chez l'adulte.[29] Mais ce seuil ne peut pas être extrapolé chez l'enfant. Si la ferritine est supérieure à 100 µg/L, chez les adultes comme chez les enfants, alors il s'agit d'une anémie inflammatoire.

L'indice d'England (IDE) nous aide à faire le diagnostic différentiel des anémies microcytaires hypochromes. Il se calcule à partir de la formule suivante :

$$IDE = VGM - GR - 5.Hb - 3{,}4$$
$$GR : \textit{globules rouges}$$
$$Hb : \textit{hémoglobine}$$

S'il est supérieur à 3, alors il s'agit probablement d'une carence martiale et s'il est inférieur à -3 alors il s'agit d'une probable thalassémie.

Si l'anémie persiste après rectification d'une carence en fer, il est recommandé, chez les enfants, de réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une thalassémie.

Enfin, dans les anémies inflammatoires, il existe un « déficit fonctionnel » en fer. Le fer est mis en réserve grâce à la ferritine. Il a été remarqué que la carence martiale avait un effet protecteur dans les infections notamment parasitaires. Il existe donc un lien particulier entre le fer et l'immunité.

1.7 FER, IMMUNITE ET INFLAMMATION

Le fer est un minéral indispensable à la survie de la plupart des micro-organismes. Les bactéries, parasites et virus se sont adaptés pour détourner à leur profit les différentes formes du fer qui existent chez leurs hôtes. Mais, les hôtes ont développé des mécanismes qui rendent le fer indisponible aux pathogènes, tout en permettant son utilisation pour leurs propres besoins.[32] Dans de nombreux tissus, l'accumulation de fer dans les macrophages est associée à l'inflammation chronique.

Le fer est un élément important de l'immunocompétence. La carence en fer réduit la résistance aux infections par diminution du nombre de lymphocytes T[33] et par réduction de leur capacité à sécréter des lymphokines. Elle entraîne aussi une diminution du pouvoir bactéricide car le fer est un cofacteur de certaines enzymes intervenant dans la bactéricidie intracellulaire.[34,35] En effet, les cellules transporteuses du fer sont connues pour inhiber la croissance bactérienne en récupérant le fer de l'environnement des bactéries.

De plus, la lactoferrine sécrétée dans le lait, la lipocaïne et les polynucléaires neutrophiles ont une forte affinité pour le fer privant de cet élément les bactéries et les parasites présents dans l'environnement.

Une autre étude montre aussi une corrélation entre un déficit en immunoglobuline G et la carence martiale.[36]

L'anémie inflammatoire n'est pas à proprement parler une pathologie du métabolisme du fer mais un déficit des apports en fer pour l'érythropoïèse, causé par les cytokines pro-inflammatoires et contribuant à l'apparition de l'anémie. Il existe aussi une augmentation de la rétention du fer par l'activation macrophagique. La réduction du transfert du fer macrophagique à la transferrine produit donc une diminution de la livraison du fer à l'érythroblaste nécessaire à la synthèse de l'hème. L'inflammation entraîne ainsi une augmentation de la synthèse de la ferritine et une diminution de la transferrine. Les infections chroniques entraînent une diminution du recyclage du fer. On parle alors de « déficit fonctionnel » en fer car le compartiment sérique est déficient alors que les réserves sont pleines. Il peut cependant coexister une carence martiale vraie et une inflammation.

Tous les marqueurs biologiques du fer sont donc influencés par l'inflammation, mais selon une cinétique différente. Cela conforte notre décision d'exclure de notre étude tous les patients ayant une CRP supérieure à 30 mg/L, seuil d'influence sur la ferritine. Par ailleurs, le fer diminue de façon quasi simultanée avec l'élévation de la CRP[37] alors que la ferritine varie plus lentement.

Nous avons donc décidé d'interpréter le coefficient de saturation de la transferrine, le CFT, le fer et le VGM seulement chez les enfants ayant une CRP inférieure ou égale à 10.[38,39]

Cette relation entre le fer et l'inflammation est importante à prendre en compte chez les enfants qui présentent des infections fréquentes.

1.8 LE FER ET LES INFECTIONS ORL A REPETITION

Un déficit en fer avec ou sans anémie entraîne une augmentation de la vulnérabilité aux infections.[40] L'association « carence en fer et infections » a fait l'objet de multiples études dans la littérature dont les résultats ne sont pas homogènes. Des résultats parfois contradictoires ont été obtenus, avec soit un effet bénéfique de la supplémentation, soit un effet délétère entraînant une augmentation de mortalité infantile, en particulier dans les zones de forte endémie palustre.[41] Des études ont montré des corrélations inverses entre la prévalence d'infections comme l'hépatite C, le VIH, le paludisme[42] ou la tuberculose et la carence en fer. Dans le paludisme, le parasite a besoin de fer intracellulaire pour compléter son cycle de vie. Il semble donc imprudent d'administrer du fer sans réelle justification.

Les infections ORL surviennent en France essentiellement en hiver et sont très fréquentes. D'après un bulletin épidémiologique hebdomadaire de 2009, elles constituent le motif de consultation principal chez les pédiatres et les médecins généralistes.[43] Les infections ORL à répétition sont définies selon le collège national des ORL par :

- plus de trois otites en six mois,
- plus de sept angines par an,
- chez les enfants de plus de trois ans, six rhinopharyngites par an ou trois épisodes de sinusites en six mois.

Ce collège préconise la recherche d'une carence martiale en cas d'infections à répétition.

L'étude de Goltz.A compare le taux d'hémoglobine moyen des enfants ayant une moyenne de 8,3 épisodes d'otites moyennes aiguës par an à celui d'une population d'enfants témoins. Les résultats montrent que 20 % des enfants faisant des otites récidivantes avaient une hémoglobine inférieure à 9,5 g/dL. Ces enfants ont été supplémentés en fer. Le nombre d'otites moyennes aiguës a diminué de façon significative chez un tiers d'entre eux qui, malgré leur « vieillissement », restaient dans une tranche d'âge où les otites étaient fréquentes.[44]

Dans l'étude de De Silva et al, il est rapporté moins d'infections respiratoires chez les enfants supplémentés en fer[45], alors que dans l'étude de Richard et al, il n'est rapporté aucune influence de la supplémentation en fer chez les enfants ayant des infections respiratoires basses.

D'autres infections sont plus fréquentes chez les enfants carencés comme les infections cutanées à candida, les infections à Helicobacter Pylori (cause multifactorielle), un risque accru de diarrhées.

La plupart des études réalisées recherchant une relation entre la carence en fer et les infections ORL se basent sur l'hémoglobine et le VGM. En effet, il existe une inflammation chronique chez ces enfants présentant des infections fréquentes, rendant peu sensible l'utilisation du taux de ferritine.

1.9 LE FER DANS L'ALIMENTATION

Il existe deux types de fer alimentaire sur le plan de la biodisponibilité.

Le fer héminique représente 10 à 15 % du fer alimentaire consommé dans les pays industrialisés. Il se retrouve dans l'hémoglobine et la myoglobine des produits carnés. Il est particulièrement biodisponible (20 – 30%). Le fer non héminique se trouve dans les céréales, les légumes secs, les fruits, les légumes et les produits laitiers. Son absorption est très variable et dépend de la nature du repas.

La viande, la volaille, les poissons et différents acides organiques, notamment l'acide ascorbique stimulent l'absorption de fer non héminique. Les polyphénols (tannins, phylates, calcium), et des fibres alimentaires entravent l'absorption du fer non héminique. On les retrouve surtout dans le thé et le café. La teneur en fer du lait de vache est très faible, ce qui le rend inadapté à l'alimentation du nourrisson. Pour un repas « type » français, l'absorption du fer est de 10 à 12 %, mais peut atteindre jusqu'à 25 % en cas de carence martiale.

L'organisme du nouveau-né contient 260-280 mg de fer, accumulés surtout au cours du dernier trimestre de grossesse. La correction de tout déficit martial de la femme enceinte est donc primordiale pour l'enfant. De la naissance à 4 mois, la diminution physiologique de l'hémoglobine compense le développement du volume sanguin lié à la croissance. Il n'est donc pas nécessaire de supplémenter en fer un nourrisson né à terme eutrophique car le risque de la carence est faible. L'allaitement maternel suffit pour couvrir les besoins (0,35 mg/L). En cas d'allaitement artificiel, les préparations pour nourrissons apportent aussi suffisamment de fer (0,5 à 0,9 mg/ 100 ml). En revanche, il faut prévenir la carence martiale chez les nouveau-nés qui n'ont pas stocké suffisamment de fer parce qu'ils étaient prématurés, hypotrophiques ou parce qu'ils ont subi une spoliation sanguine en période néonatale.

A partir de 6 mois, l'allaitement maternel exclusif ne suffit plus à fournir le fer nécessaire à la synthèse de l'hémoglobine, à la croissance, à la constitution des stocks et à la compensation des pertes. Le fer alimentaire représente 30 % du fer nécessaire à l'érythropoïèse chez le nourrisson alors qu'il n'en représente que 5 % chez l'adulte.

Les besoins alimentaires en fer à un an sont estimés à 1 mg/kg/jour et ne sont pas atteints en cas d'allaitement prolongé. Après 18 mois, le ralentissement de la vitesse de croissance et la diversification alimentaire conduisent à une diminution du risque de carence martiale.

Viande et charcuterie	mg de fer/100g
Boudin	29.4
Foie de porc	18
Viande séchée des Grisons, jambon de bœuf	9.8
Foie de veau	7.9
Pâté de foie	3.3
Canard	2.5
Viande de bœuf	2.1
Viande de veau	2
Jambon	1.1
Fromage d'Italie, saucisse de Lyon, lard	0.8
Poulet	0.7
Poisson et fruits de mer	**mg de fer/100g**
Huîtres, moules	5.8
Sardines à l'huile	2.5
Crustacés	2
Poissons blancs	0.2 à 0.9
Lait et produits laitiers, œufs	**mg de fer/100g**
Jaune d'œuf	5.5
Œufs (100 g = 2 œufs)	1.8
Fromage fondu	0.9
Lait écrémé en poudre	0.8
Lait de soja	0.4
Fromage (p. ex. emmental, gouda, tilsiter)	0.3
Lait, yaourt, crème	0.1
Blanc d'œuf	0.1

Céréales, pain, produits de boulangerie, pâtes	mg de fer/100g
Son de blé	16
Flocons de millet	9
Germe de blé	7.6
Flocons d'avoine, blé vert	4.2
Blé noir	3.5
Pâtes aux œufs (poids à sec)	3
Pâtes sans œufs (poids à sec)	2.1
Riz complet	1.7
Farine de blé	1.5
Pain blanc	1.2
Légumes, pommes de terre, légumineuses	**mg de fer/100g**
Graines de soja, sèches	9.7
Lentilles, sèches	8
Haricots blancs, secs	7
Pois chiches, secs	6.1
Tofu	5.4
Salsifis	3.3
Epinard, côte de bettes	2.7
Salade de rampon	2.1
Brocoli, cresson, chou, laitue	1.1 à 1.4
Petits pois	1.9
Pommes de terre, piment, radis, chou blanc	0.4
Aubergines, concombre, carottes, oignons	0.3
Fruits, jus de fruits, noix, fruits séchés	**mg de fer/100g**
Abricots séchés	5.2
Amandes	4.2
Noisettes, noix, noix de coco	3.1 à 3.7
Cassis	1.3
Groseilles, mangue	1.2
Avocat, mûres	1
Fruits rouges	0.6 à 0.8
Mandarines, pêches, raisins, bananes, kiwi, abricot	0.4
Oranges, jus de citron	0.1

Tableau 2 : Teneur en fer de divers aliments selon la table de composition nutritionnelle suisse 2004 [46]

1.10 PREVENTION ET TRAITEMENTS DE LA CARENCE MARTIALE

Les recommandations de l'OMS[7] pour la prévention de la carence martiale pédiatrique sont :

- Promouvoir l'allaitement maternel jusqu' à six mois.
- Au-delà de 6 mois, privilégier les céréales enrichies en fer, les laits enrichis, les yaourts et les desserts lactés adaptés.
- Sinon, donner des laits infantiles enrichis en fer jusqu'à 12 mois voir 2-3 ans.
- Diversifier l'alimentation vers 4 - 6 mois avec des aliments riches en fer et en vitamine C.
- Prendre des mesures hygiéno-diététiques contre les parasitoses et le paludisme pour les pays concernés.
- Eviter le lait de vache avant l'âge de 18 mois.
- En cas de petits poids de naissance, prescrire une supplémentation en fer de deux à huit semaines (2 à 4 mg/kg/jour) jusqu'à six mois.
- En cas de prématurité, prescrire une supplémentation en fer dès que l'alimentation est bien tolérée pour une durée de plusieurs mois.
- Pour les femmes enceintes, prescrire une supplémentation en fer le plus tôt possible pendant 8 à 12 semaines.

Il existe aussi une campagne de prévention secondaire en France, recommandée par ANAES en 1993 pour le dépistage de la carence martiale chez les prématurés, les petits poids de naissance et dans les milieux précaires.

La prévention nutritionnelle se fait sur trois axes : la quantité de fer, la qualité du fer et la composition des repas. Le traitement étiologique est essentiel.

La prescription de fer se fait sous la forme de fer ferreux, à la dose de 5 à 10 mg/kg/jour (fractionnée au mieux en trois prises à distance de repas farineux).[47] Les molécules disponibles sont : fumarate de fer (Fumafer®), ferédétate de sodium (Ferrostrane®). Les parents et l'enfant doivent être informés des effets secondaires potentiels : coloration noire des selles, troubles digestifs, céphalées, vertiges.

Ce traitement peut être associé à de la foldine (Spéciafoldine®) pendant un mois afin de répondre aux besoins en acide folique pour la régénération érythrocytaire. La supplémentation martiale dure de trois à six mois, selon le taux d'hémoglobine et la cause. La réponse au traitement est rapide, avec la survenue d'une crise réticulocytaire vers J10.

La correction progressive des paramètres biologiques se fait selon une cinétique inversée. L'anémie se corrige généralement en un mois, mais c'est la normalisation différée de la ferritine qui permet de mettre un terme au traitement. Il est recommandé de réaliser un bilan de biologique de contrôle un mois après l'arrêt du traitement pour écarter une carence martiale d'une autre étiologie.

1.11 SYNTHESE

Quelle est la prévalence de la carence martiale des enfants bénéficiant d'un bilan sanguin aux urgences pédiatriques de Pau ? Existe- t-il un lien entre les infections ORL à répétition et le déficit en fer ? Quelle est la prévalence de l'anémie ferriprive dans notre population ?

Nous émettons ces hypothèses :

- La prévalence de la carence martiale des enfants bénéficiant d'un bilan sanguin aux urgences pédiatriques est proche de celle de la population générale.
- Les stocks en fer sont plus faibles chez les patients ayant des infections ORL à répétition.

Nos objectifs sont :

- De déterminer la prévalence de la carence martiale.
  A partir de l'étude de la prévalence de la carence martiale, d'analyser s'il est nécessaire de dépister systématiquement la carence martiale ou si des mesures de prévention simples systématiques suffisent.
- D'analyser les marqueurs diagnostiques biologiques de la carence martiale.
- De rechercher une relation entre les infections ORL à répétition et la carence martiale.
- De déterminer la prévalence de l'anémie ferriprive.

2 METHODES

2.1 LE TYPE, LA DUREE D'ETUDE ET LA TAILLE DE L'ECHANTILLON

Afin d'évaluer la prévalence de la carence martiale chez les enfants bénéficiant d'un bilan biologique aux urgences de Pau, nous avons réalisé une étude épidémiologique observationnelle descriptive transversale prospective mono centrique.

L'étude s'est déroulée durant cinq mois du 16 novembre 2015 au 16 avril 2016. Nous pensions répertorier deux bilans biologiques par jour soit environ ceux de 300 patients. Nous avons jugé ce nombre suffisant pour une étude épidémiologique descriptive.

2.2 DEFINITION DE LA POPULATION ETUDIEE

Une analyse du bilan martial (ferritine, coefficient de saturation de la transferrine, capacité de fixation du fer, fer sérique, indice d'England) a été proposée pour tout patient se présentant aux urgences pédiatriques de Pau et bénéficiant d'un bilan sanguin standard (incluant l'hémoglobine, le VGM et la CRP) par ponction veineuse. Cette étude ne demandait pas de prélèvement supplémentaire. Un questionnaire a été alors proposé aux parents et à l'enfant. Il a été rempli par le médecin et la puéricultrice.

Population incluse :

- Tous les patients, âgés de 0 à 15 ans et 3 mois, consultant aux urgences pédiatriques de Pau et bénéficiant d'un bilan biologique par ponction veineuse classique du 16 novembre 2015 au 16 avril 2016.
- Après consentement du patient et de ses parents.

Les critères de non inclusion :

- Les patients ou familles refusant l'étude.
- Le bilan sanguin réalisé par micro-méthode.

Les critères d'exclusion :

- Les patients ayant une ferritine supérieure à 500 µg/L[48], car ces valeurs sont pathologiques.
- Les patients ayant une CRP supérieure à 30 mg/L.
- Le manque de données biologiques : absence de ferritine.
- Les enfants de moins de six mois.
- Les patients supplémentés en fer.

2.3 LES OUTILS

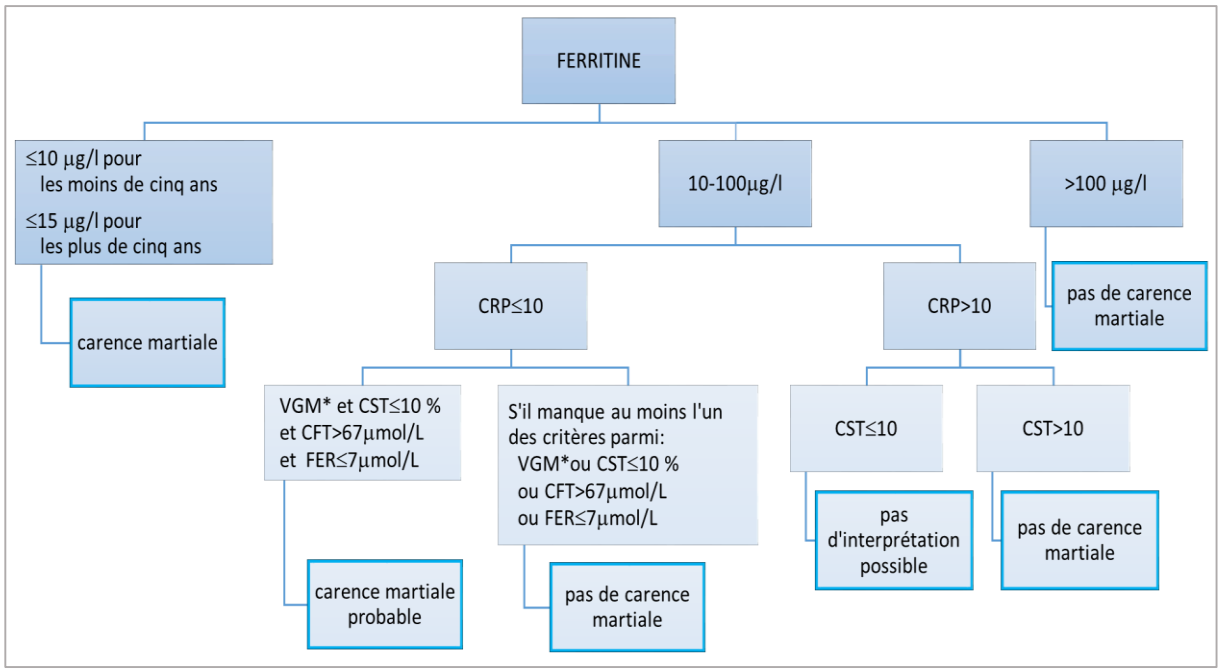
Notre algorithme du diagnostic biologique de la carence martiale :

Il n'existe pas de consensus sur la méthode à utiliser pour le diagnostic de la carence martiale. Dans la littérature, plusieurs combinaisons d'examens paracliniques ont été proposées pour déterminer le statut martial. Aucun algorithme n'était applicable pour notre population étudiée avec les marqueurs dont nous disposons.

Les références utilisées sont celles de la Haute Autorité de santé[22] et de l'Organisation mondiale de la santé de 2011 concernant les seuils de la ferritine. De plus, d'après ces références, « dans les zones où les pathologies inflammatoires sont très répandues, la détermination d'une carence martiale d'après le taux de ferritine sérique est très difficile ». Ainsi devant la prévalence importante d'infections chez les enfants et en particulier dans la population étudiée, nous avons établi un modèle combinant le dosage de la ferritine, du VGM, du CST, du CFT et du fer pour le diagnostic de carence martiale.

Tous les bilans ont été analysés dans le même laboratoire. Le fer a été dosé par colorimétrie de Cobas Roche en µmol/L. La transferrine a été dosée en g/L par une technique d'immunoturbidimétrie de Roche Cobas 6000. Les résultats de la capacité totale de fixation du fer ont été donnés en µmol/L, le coefficient de saturation de la transferrine en pourcentage et le VGM en femtolitres. La ferritine a été mesurée en µg/L par technique d'immunochimiluminescence de Roche et la CRP en mg/L par immunoturbidimétrie latex Cobas Roche.

Nous avons choisi l'algorithme suivant :



*VGM ≤ 70 fl avant 2 ans, VGM ≤ 73 fl entre 2 et 6 ans et VGM ≤ 80 fl pour les plus de 6 ans.

Figure 2 : Algorithme du diagnostic biologique de la carence martiale

Selon les critères de l'OMS, la carence martiale est tout d'abord définie par une ferritine inférieure à 10 μg/L chez les enfants de moins de cinq ans ou inférieure à 15 μg/L chez les plus de cinq ans. Si la ferritine est supérieure à 100 μg/L, alors la carence martiale est exclue.

Si la ferritine se situe entre 10-15 μg/L et 100 μg/L alors quatre autres marqueurs sont utilisés pour affirmer ou non la carence martiale. Il faut que chacun de ces marqueurs aient une valeur anormale diagnostiquant une carence martiale. Une combinaison de ces marqueurs permet d'améliorer la sensibilité du test.

Les valeurs seuils utilisées selon les différents marqueurs sont :

- CST $\leq$10 %
- CFT > 67 μmol/L
- Fer $\leq$ 7 μmol/L
- VGM $\leq$ 70 fl avant 2 ans, VGM $\leq$ 73 fl entre 2 et 6 ans et VGM $\leq$ 80 fl pour les plus de 6 ans.

La CRP est aussi prise en compte pour diminuer le biais dû à l'influence de l'inflammation sur les marqueurs biologiques avec un seuil d'interprétation fixé à 10 mg/L.[49]

Si la CRP est inférieure à 10 mg/L et que les quatre marqueurs choisis sont indicateurs d'une carence martiale, alors le diagnostic de carence martiale probable est défini. Cependant, s'il manque l'un de ces marqueurs alors on conclut à une absence de carence martiale.

Si la CRP est supérieure à 10 mg/L et que le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 10 %, alors il n'est pas possible d'interpréter le bilan biologique. Si le CST est supérieur à 10 %, dans ce cas, il n'existe pas de carence martiale. Il est important de faire une distinction entre l'absence de carence martiale et l'ininterprétation des résultats.

Nous avons donc défini deux modèles pour le diagnostic de la carence martiale :

- Modèle ferritine : si le diagnostic de la carence martiale est fait à partir de la ferritine seule.
- Modèle CST : si le diagnostic de la carence martiale est défini par l'association du VGM, du CST, du CFT et du fer.

L'anémie est définie par une hémoglobine inférieure à 11 g/dL pour les moins de 2 ans, à 11,2 g/dL pour les enfants âgés de 2 à 6 ans et inférieure à 12 g/dL pour ceux de plus de 6 ans.

Notre questionnaire :

Nous avons élaboré un questionnaire simple par « Google forms ». Un raccourci pour accéder au questionnaire a été enregistré sur tous les ordinateurs du service des urgences permettant ainsi un accès facile. L'icône « prévalence de la carence martiale » était illustré par un poisson. Il s'agit d'un hétéro-questionnaire anonymisé.

Le questionnaire permet le recueil des renseignements suivants :

- Une première partie répertorie des renseignements personnels sur le patient (initiale et date de naissance). Ces données personnelles ont été nécessaires à l'élaboration de l'étude permettant ainsi de retrouver les résultats biologiques du patient et d'accéder au dossier médical. La question du refus ou de l'acceptation de l'étude a été spécifiée.
- La seconde partie est remplie par les puéricultrices ou auxiliaires de puériculture. Les questions ont pour but de rechercher les différents risques de carence martiale :
    - Le poids de naissance de l'enfant.
    - Le terme de naissance.
    - L'origine ethnique.
    - S'il a bénéficié d'un allaitement maternel et la durée de celui-ci.
    - L'âge du début de la diversification alimentaire.
    - L'âge de l'introduction du lait de vache.
    - L'âge de l'introduction de la viande rouge.
    - La courbe de croissance.
- La troisième partie est réalisée par le médecin. Le but est de rechercher d'autres facteurs de risque de carence martiale et des pathologies pouvant interférer dans le diagnostic de carence martiale :
    - Si l'enfant a été hospitalisé en néonatalogie et si oui pour quelle raison.
    - Les antécédents d'infections ORL à répétition.
    - Les antécédents de pneumopathie.
    - Les antécédents de géophagie.
    - Les antécédents de maladie inflammatoire.
    - Les antécédents de maladie intestinale chronique.
    - Les antécédents familiaux de thalassémie.

Etude à posteriori du dossier médical :

L'enquêteur a recherché dans les dossiers médicaux à posteriori des informations pour construire le recueil de données :

- La température de l'enfant à son entrée aux urgences.
- Si l'enfant est supplémenté en fer.
- Le poids de l'enfant.
- Le diagnostic de la pathologie pour lequel il s'est présenté aux urgences.
- L'heure du prélèvement.

2.4 LE RECUEIL DE DONNEES

Réalisation du recueil :

Le recueil de données s'est effectué sur un fichier Excel avec création d'un numéro d'anonymat.

Le questionnaire a été enregistré via « Google Forms ». Les données ont été transmises directement sur le serveur « Gmail ». Aucune donnée n'était exploitable sans l'accès aux dossiers des urgences pédiatriques.

Au niveau du bilan biologique, une synthèse a été créée informatiquement au niveau du logiciel « Clinicom » puis « Urqual » par les informaticiens du centre hospitalier de Pau. Ce bilan regroupait le « bilan martial » de l'hôpital de Pau et la ferritine.

Contenu du recueil des données :

Le tableau contenait pour chaque patient son numéro d'identification, son âge, son sexe, son jour de passage aux urgences, sa température, son poids, s'il est supplémenté en fer, le diagnostic de sortie des urgences, son bilan biologique (fer, ferritine, capacité de fixation du fer, coefficient de saturation de la transferrine, CRP, hémoglobine, leucocytes) et les informations retenues dans le questionnaire.

2.5 LE RESPECT DES REGLES D'ETHIQUE

Chaque patient était informé de l'étude et de son déroulement par des affiches explicatives fixées au niveau des urgences pédiatriques et recevait l'information du médecin et de la puéricultrice. L'information décrivait l'objectif de l'étude et le mode de recueil des données.

Le patient et sa famille étaient libres de ne pas participer à l'étude en faisant connaître son refus. Les données sur les patients ont été traitées uniquement par le médecin en charge de l'étude et saisies de façon anonyme.

Le bilan martial ne nécessitait pas de prélèvements sanguins supplémentaires.

2.6 SAISIES ET TRAITEMENTS DES DONNEES

La saisie des données a été réalisée par une seule personne de façon anonyme sous la forme d'une feuille de calcul Microsoft EXCEL. Toutes les informations recueillies ont été enregistrées avec le codage des noms et prénoms des patients.

Les graphiques et tests statistiques ont été effectués sur les outils informatiques Microsoft Word 2015, Microsoft Excel 2015 et LOGICIEL SAS 9.4.

Détermination de la prévalence :

La prévalence a été calculée comme étant le nombre de patients carencés biologiquement au moment du prélèvement parmi la population étudiée.

Analyses descriptives :

Pour les variables quantitatives (âge, sexe), une analyse de la distribution de chaque modalité a été réalisée sous la forme de moyennes, médianes avec des intervalles de confiance à 95 %.

Les variables qualitatives ont été présentées sous la forme de pourcentages.

Analyse comparative des variables explicatives :

Nous avons croisé les variables ci-dessous afin d'établir le lien possible entre :

- L'âge et le risque de carence martiale.
- Le sexe et le risque de carence martiale.
- Pour l'étude de l'influence sur les infections ORL, nous avons décidé de comparer la moyenne de la ferritine dans la population générale avec la moyenne de la ferritine des patients présentant des antécédents d'infection ORL à répétition.

Les pourcentages ont été analysés en analyse univariée. Les comparaisons de variables qualitatives ont été réalisées à l'aide du test de Chi-deux. Le seuil de significativité statistique retenu était de 0,05. La stratégie d'analyse statistique a été définie en collaboration avec Madame MONTOUT, statisticienne.

3 RESULTATS

3.1 PROFIL DE LA POPULATION ETUDIEE

Flow chart :

189 patients ont accepté de participer à l'étude et ont bénéficié d'un bilan sanguin par prélèvement veineux classique.

- Parmi ces patients, ont été exclus :
  - 16 qui avaient moins de 6 mois.
  - 21 qui n'avaient pas de ferritine sur le bilan biologique prélevé.
  - 33 qui avaient une CRP supérieure à 30 mg/L.
  - 1 enfant avait une ferritine à 1239 µg/L.

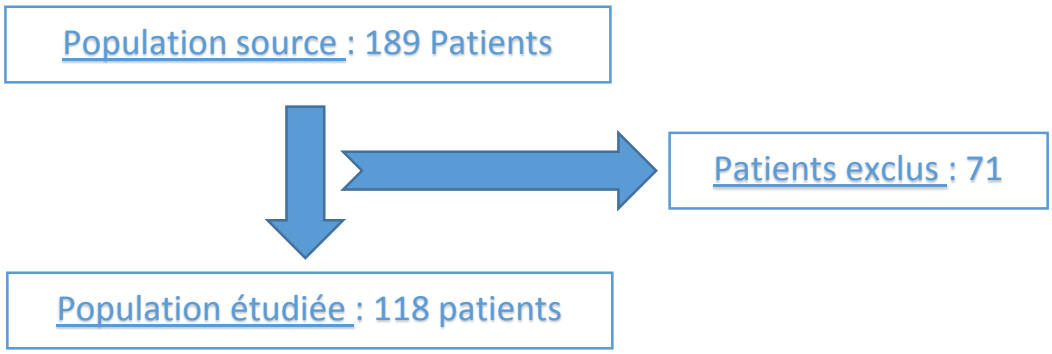


Figure 3 : Flow chart de l'étude

Répartition de la population étudiée par sexe :

Avec 57 garçons versus 61 filles, le sexe ratio est de 0,9 homme pour une femme.

Répartition de la population étudiée selon l'âge et le sexe :

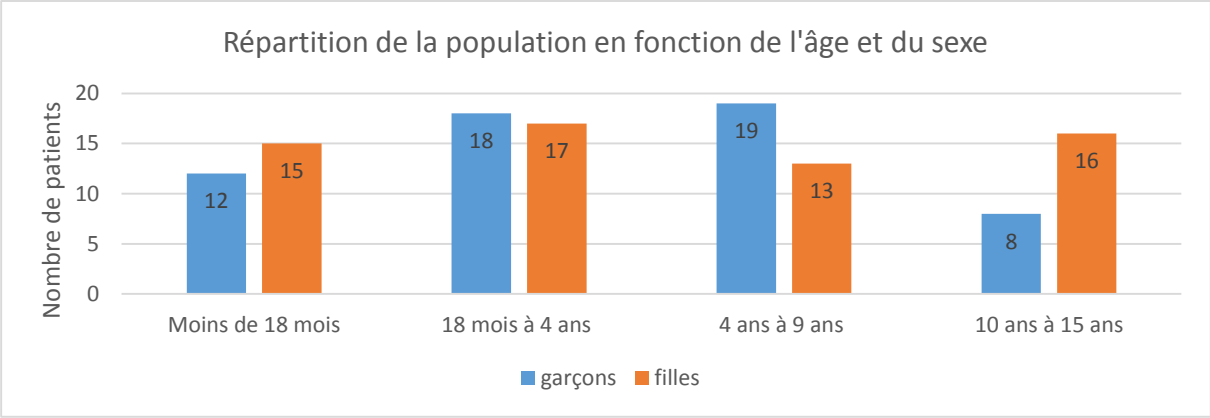


Figure 4 : Répartition de la population en fonction de l'âge et du sexe

La moyenne d'âge de la population est de 5,3 ans. La moyenne d'âge des garçons est de 4,9 ans. Celle des filles est de 5,6 ans.

La médiane de la population est égale à 3,2 ans. Plus, précisément 49,8% des patients sont âgés de moins de trois ans. Par ailleurs, 21,9 % des patients ont plus de dix ans.

Répartition des syndromes inflammatoires et maladies infectieuses parmi notre population étudiée :

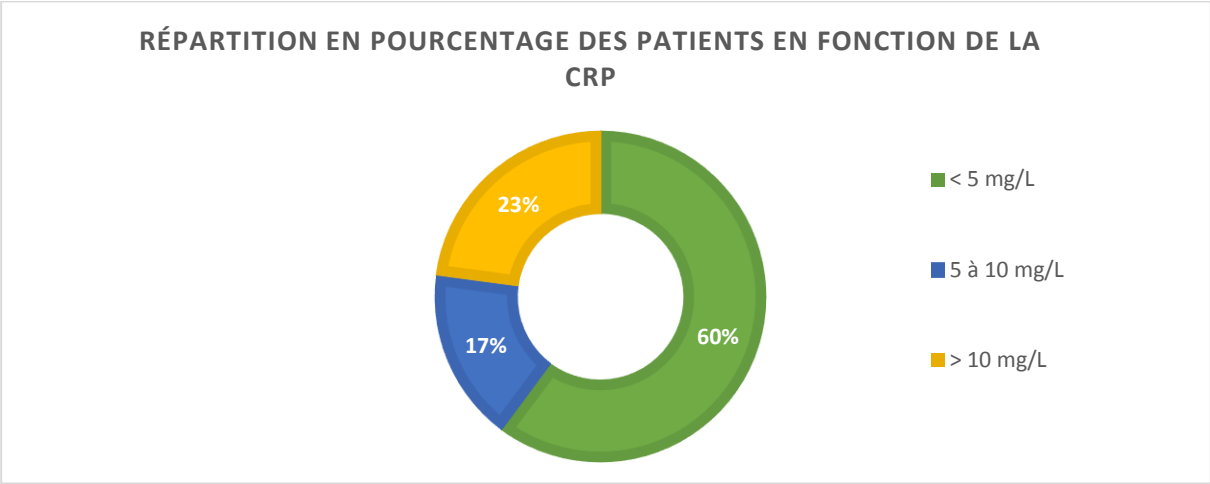


Figure 5 : Répartition en pourcentage des patients en fonction de la CRP

76 patients avaient une pathologie infectieuse au moment du prélèvement sanguin, soit 64,4 % de la population étudiée.

Evaluation des antécédents médicaux et facteurs de risque de carence martiale de la population étudiée :

Le questionnaire a été rempli pour 94 patients sur les 118. Parmi les 94 patients, 79 ont répondu aux questions des puéricultrices, 80 aux questions des médecins. Au total, 63 questionnaires ont été complets.

Aucun patient n'a d'antécédent de maladie intestinale chronique, ni de maladie inflammatoire, ni d'antécédents familiaux de thalassémie.

52 patients sur 79 ont bénéficié d'un allaitement maternel soit 65,8 % des enfants. La moyenne de la durée de l'allaitement est de 5,6 mois.

28,8 % ont des antécédents d'infections ORL à répétition.

34,7 % ont commencé la diversification alimentaire après l'âge de 6 mois.

95,7 % des enfants ont eu du lait de vache avant 18 mois.

98,3 % ont eu de la viande rouge après l'âge de 6 mois.

1 patient avait des antécédents de PICA.

12,8 % des enfants avaient un poids de naissance inférieur à 2 500 g.

6,5 % étaient prématurés.

84,8 % étaient d'origine caucasienne.

9 % ont été hospitalisés en néonatalogie.

7,5 % ont des antécédents d'intolérance au lait de vache.

3.2 ETUDE DE LA CARENCE MARTIALE

3.2.1 RAPPEL DES SEUILS DEFINISSANT UNE CARENCE MARTIALE

				Valeurs anormales			
AGE [années]	**Ferritine [µg/L]**	**CST [%]**	**CFT [µmol/L]**	**FER [µmol/L]**	**VGM [fl]**	**Hb [g/dL]**	**CRP [mg/L]**
Inférieur à 2	≤ 10	≤10	>67	≤7	≤70	≤11	>10
2 à 5	≤ 10	≤10	>67	≤7	≤73	≤11,2	>10
5 à 6	≤ 15	≤10	>67	≤7	≤73	≤11,2	>10
6 à 12	≤ 15	≤10	>67	≤7	≤80	≤12	>10

Tableau 3 : Seuils définissant une carence martiale

3.2.2 REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SUR NOTRE ALGORITHME

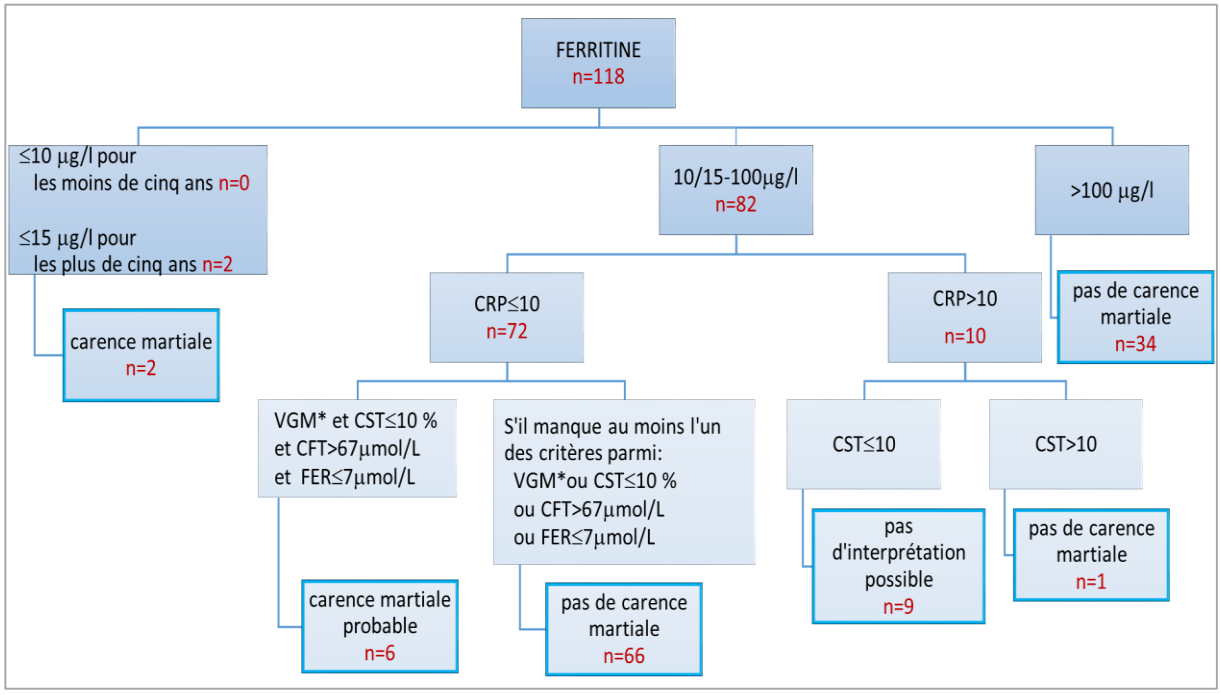


Figure 6 : Répartition de la population étudiée sur notre algorithme

3.2.3 PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE

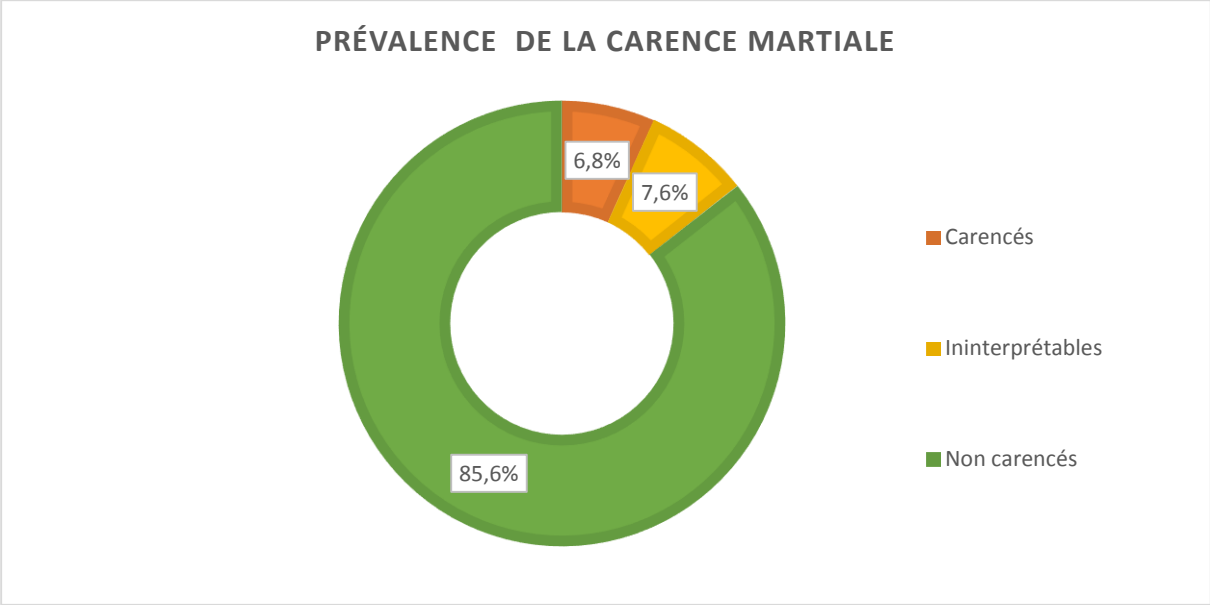


Figure 7 : Prévalence de la carence martiale

La prévalence de la carence martiale est de 6,8 % dans la population étudiée. On sait que 7,6 % des cas sont ininterprétables. Si l'on exclut ces cas, la prévalence de la carence martiale est alors de 7,3 %.

25 % des patients carencés sont diagnostiqués à partir de la ferritine seule. Les 75 % autres sont diagnostiqués à partir du modèle CST.

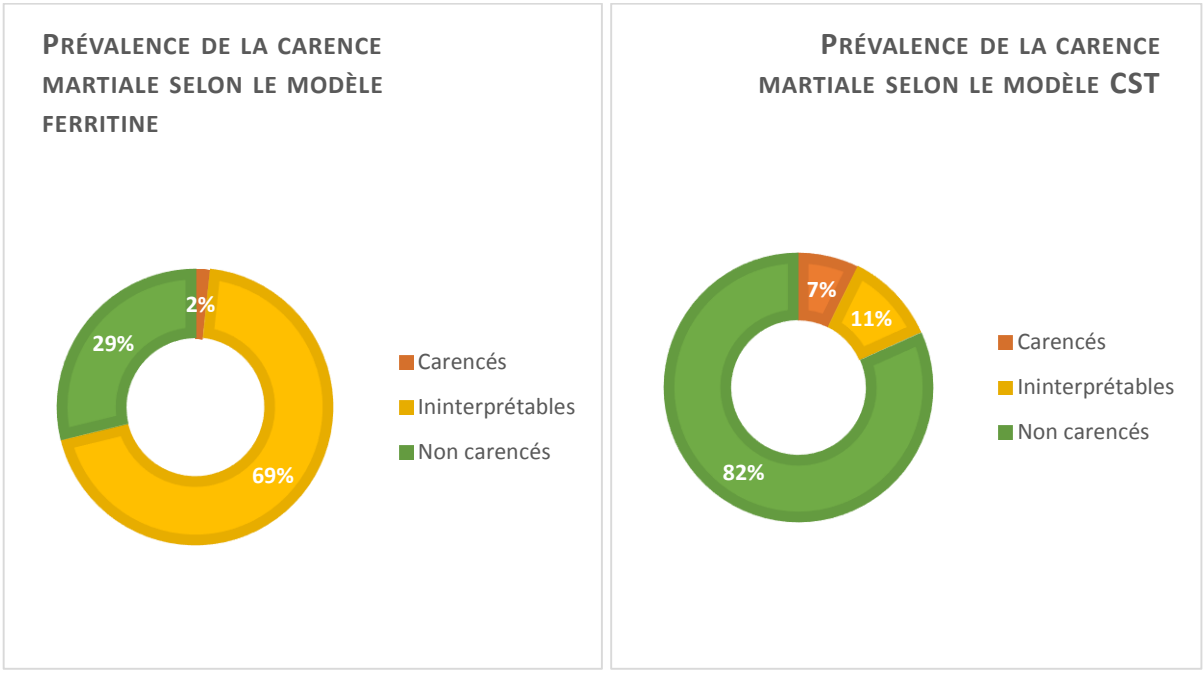


Figure 8 : Prévalence de la carence martiale selon modèle

3.2.3.1 PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE SELON L'AGE

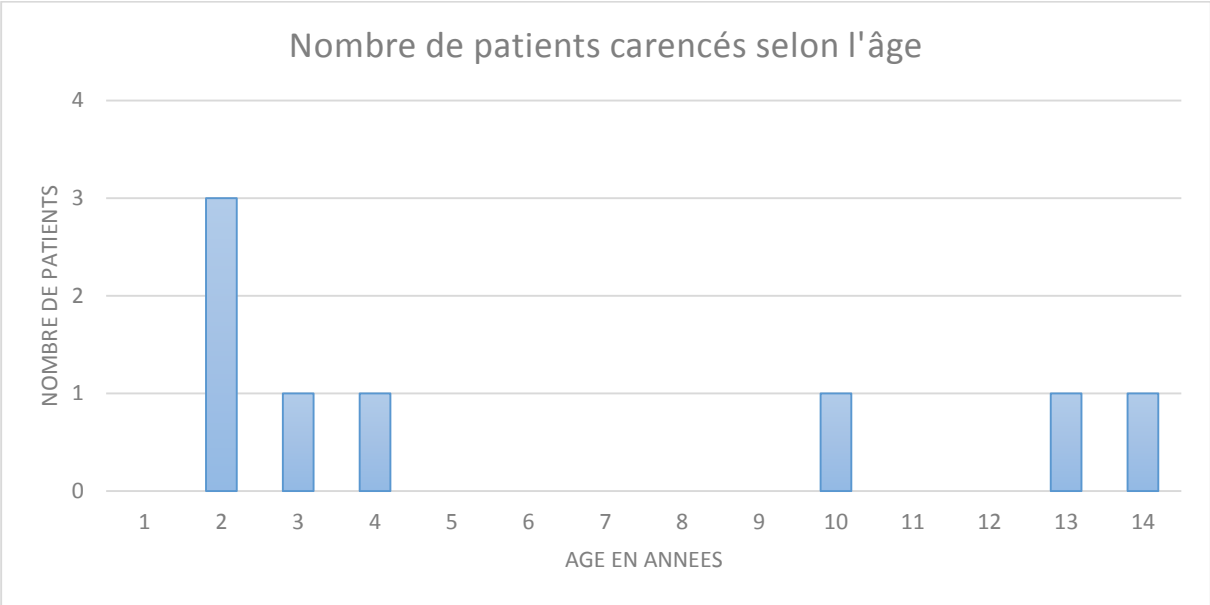


Figure 9 : Nombre de patients carencés selon l'âge

61 % des enfants carencés ont entre 2 et 4 ans.

Les 39 % restants ont entre 10 et 14 ans.

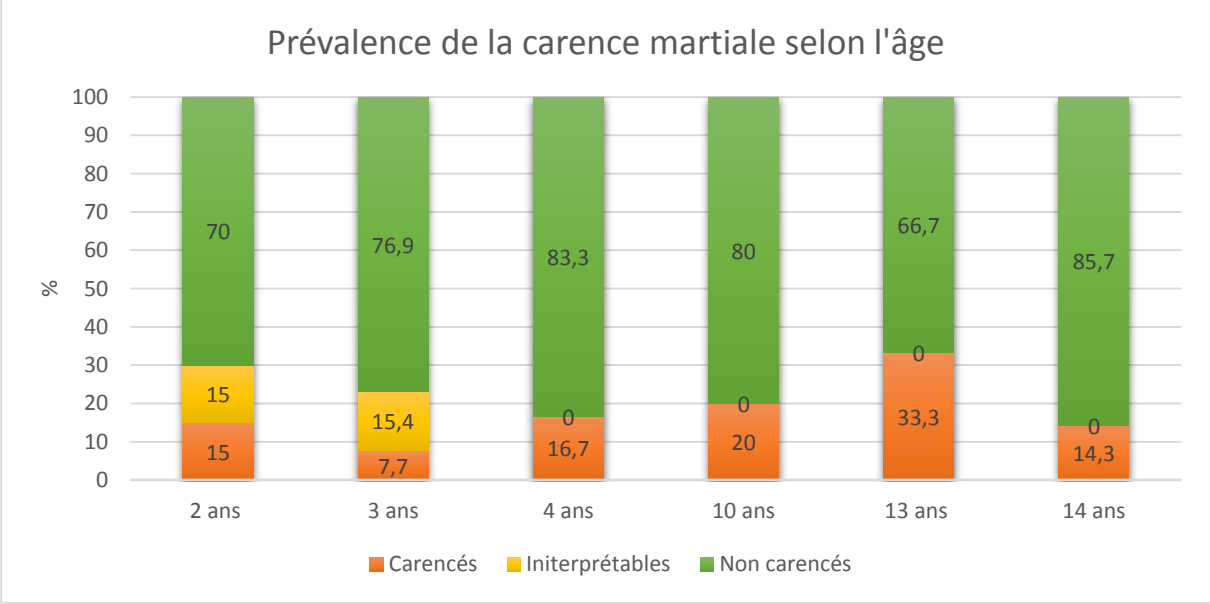


Figure 10 : Prévalence de la carence martiale selon l'âge

3.2.3.2 PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE SELON LE SEXE

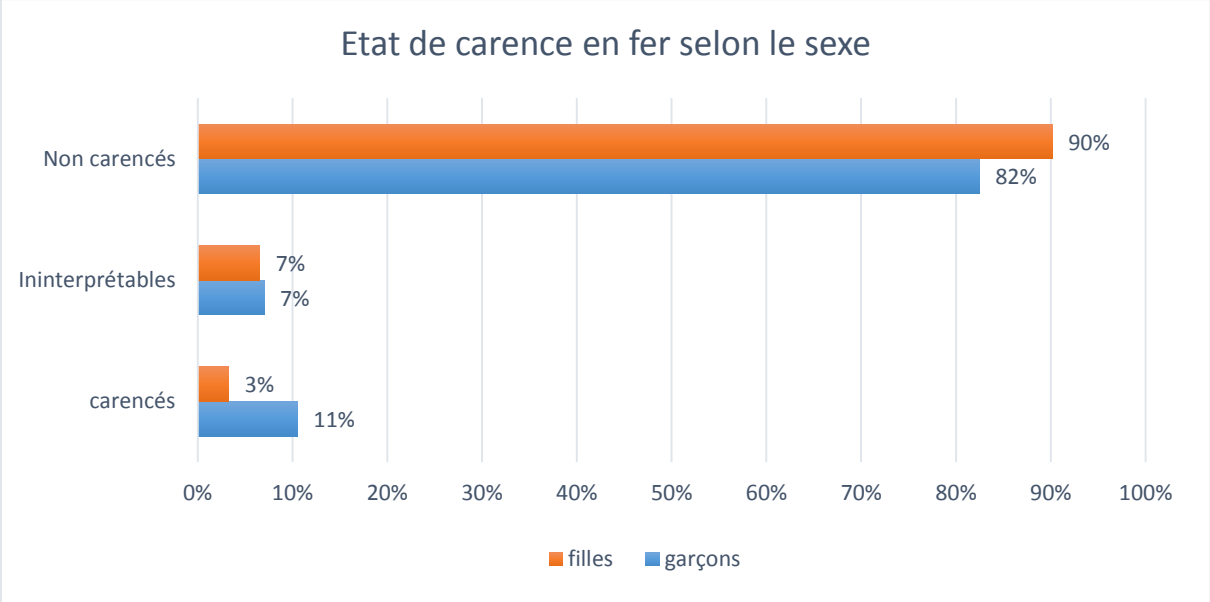


Figure 11 : Etat de carence en fer selon le sexe

75% des patients carencés sont des garçons et 25 % des filles.

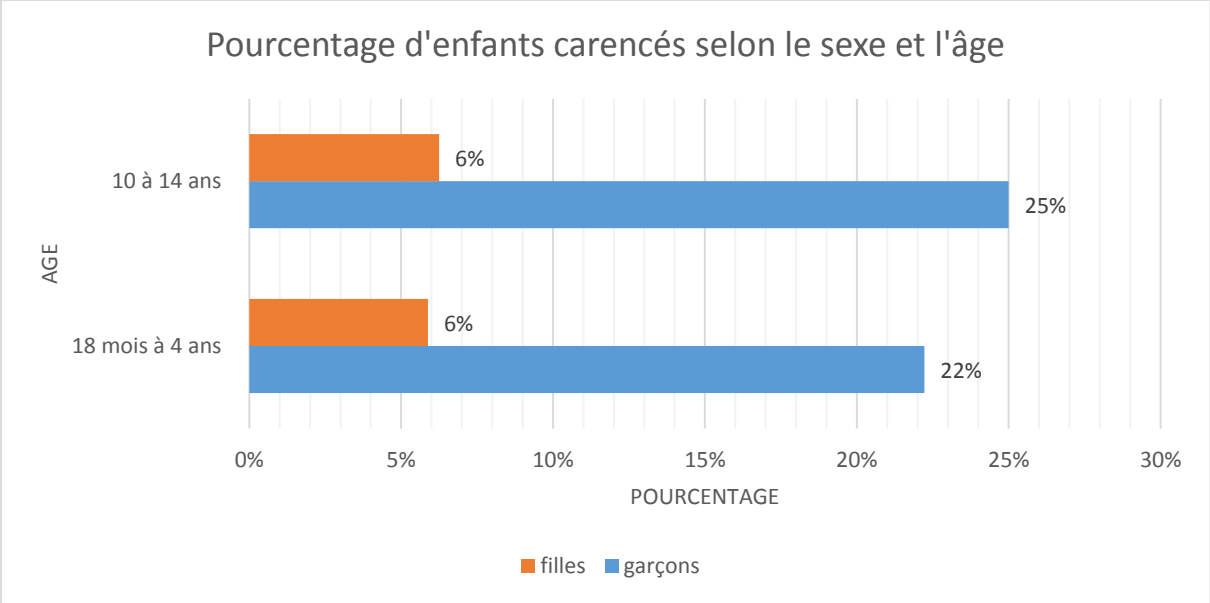


Figure 12 : Pourcentage d'enfants carencés selon le sexe et l'âge

3.2.4 ETUDE DE L'INFLAMMATION ET DES PATHOLOGIES INFECTIEUSES CHEZ LES PATIENTS CARENCES

Parmi les 8 patients carencés, 5 avaient une CRP inférieure à 5 mg/L et 2 patients avaient une CRP entre 5 et 10 mg/L.

62,5% des patients carencés ne présentaient pas de pathologies inflammatoires aigues au moment du prélèvement.

3.2.5 ETUDE DES FACTEURS DE RISQUE DE CARENCE MARTIALE CHEZ LES PATIENTS CARENCES

2 patients ont répondu aux questions des puéricultrices. Leurs réponses sont :

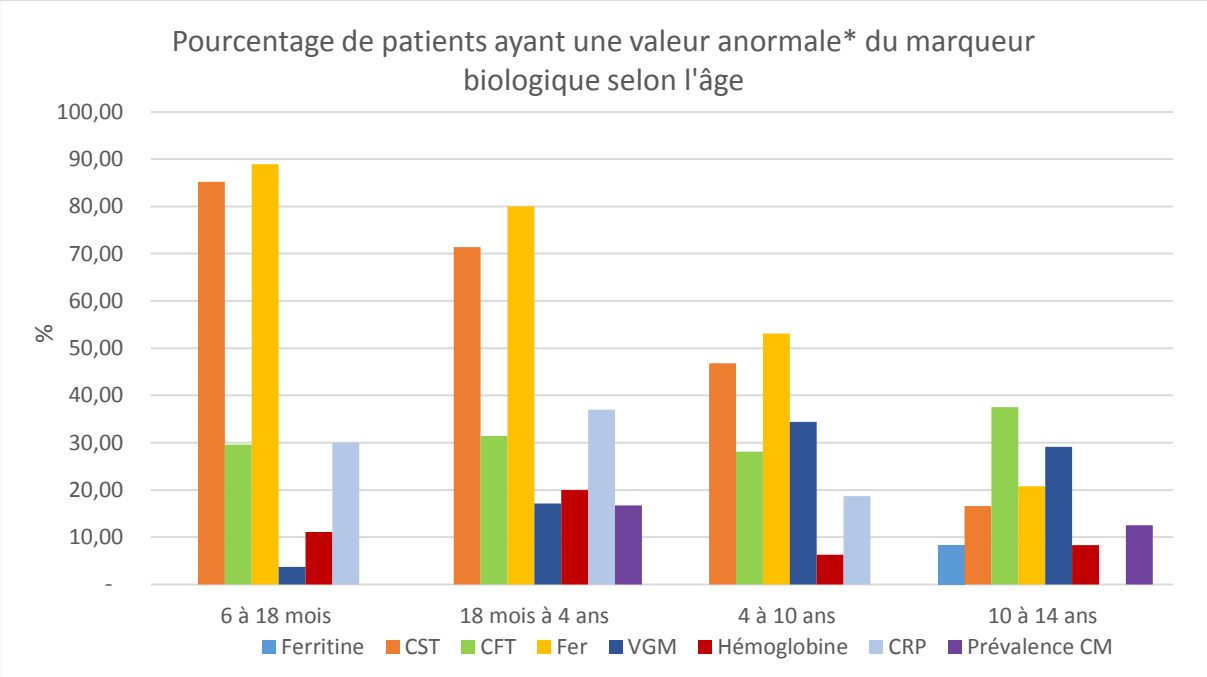
- Les 2 ont bénéficié d'un allaitement maternel, d'une durée de 4 mois pour l'un et de 10 mois pour l'autre.
- L'introduction de la viande rouge a eu lieu à 12 mois et à 10 mois.
- L'introduction du lait de vache a eu lieu à 5 mois et à 10 mois.
- La diversification alimentaire a débuté à l'âge de 5 mois et de 7 mois.

3.3 LES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DE LA CARENCE MARTIALE

Paramètres	Médiane	Moyenne	Intervalle de confiance à 95 %	Min	Max	Prévalence des valeurs anormales définie
Ferritine [µg/L]	66,5	82,6	71,9 - 93,4	10	329	1,7
CST [%]	8,7	12,6	10,9 - 14,3	2,31	58	59
CFT [µmol/L]	63,1	63,7	62,1 - 65,7	37,75	94,25	35,9
Fer [µmol /L]	5	8,2	7 - 9,4	2	45	63,9
VGM [fl]	78,7	78,3	77,5 - 79,2	54,8	90,1	8,5
Hémoglobine [g/dL]	12,3	12,3	12,1 - 12,6	5,7	15,2	12,8
CRP [mg/L]	3	6,1	4,8 - 7,5	0	30	23,3

Tableau 4 : Les marqueurs diagnostiques de la carence martiale

3.3.1 ETUDE DES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DU FER SELON L'AGE



*voir tableau « rappel des seuils définissant une carence martiale ».

Figure 13 : Pourcentage de patients ayant une valeur anormale du marqueur biologique selon l'âge

3.3.2 ETUDE DES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DU FER SELON LE SEXE

	Filles (n= 61)		Garçons (n=57)	
Paramètres	**Moyenne**	**Prévalence des valeurs anormales**	**Moyenne**	**Prévalence des valeurs anormales**
Ferritine [µg/L]	86,5	1,6 %	78,5	1,8 %
CST [%]	15,2	45,9 %	9,2	70,1 %
CFT [µmol/L]	63,3	31,1 %	64,3	33,3 %
Fer [µmol /L]	9,9	54,1 %	6,3	73,7 %
VGM [fL]	79	13,1 %	77,5	28,1 %
Hémoglobine [g/dL]	12,4	9,8 %	12,2	15,8 %
CRP [mg/L]	5,4	21,3 %	6,8	24,6 %

Tableau 5 : Etude des marqueurs diagnostiques du fer selon le sexe

3.3.3 ETUDE DES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DU FER SELON LA CRP

CRP	CRP ≤5	CRP 5-10	CRP >10
Taille n population	n=71	n=20	n=27
Ferritine [µg/L]	75,74	93,1	108,3
CST [%]	16,4	7,2	6,8
CFT [µmol/L]	65,8	63	59,2
Fer [µmol /L]	10,8	4,4	4
VGM [fL]	79,5	76	76,78
Hémoglobine [g/dL]	12,6	11,9	12

Tableau 6 : Etude des marqueurs diagnostiques du fer selon la CRP

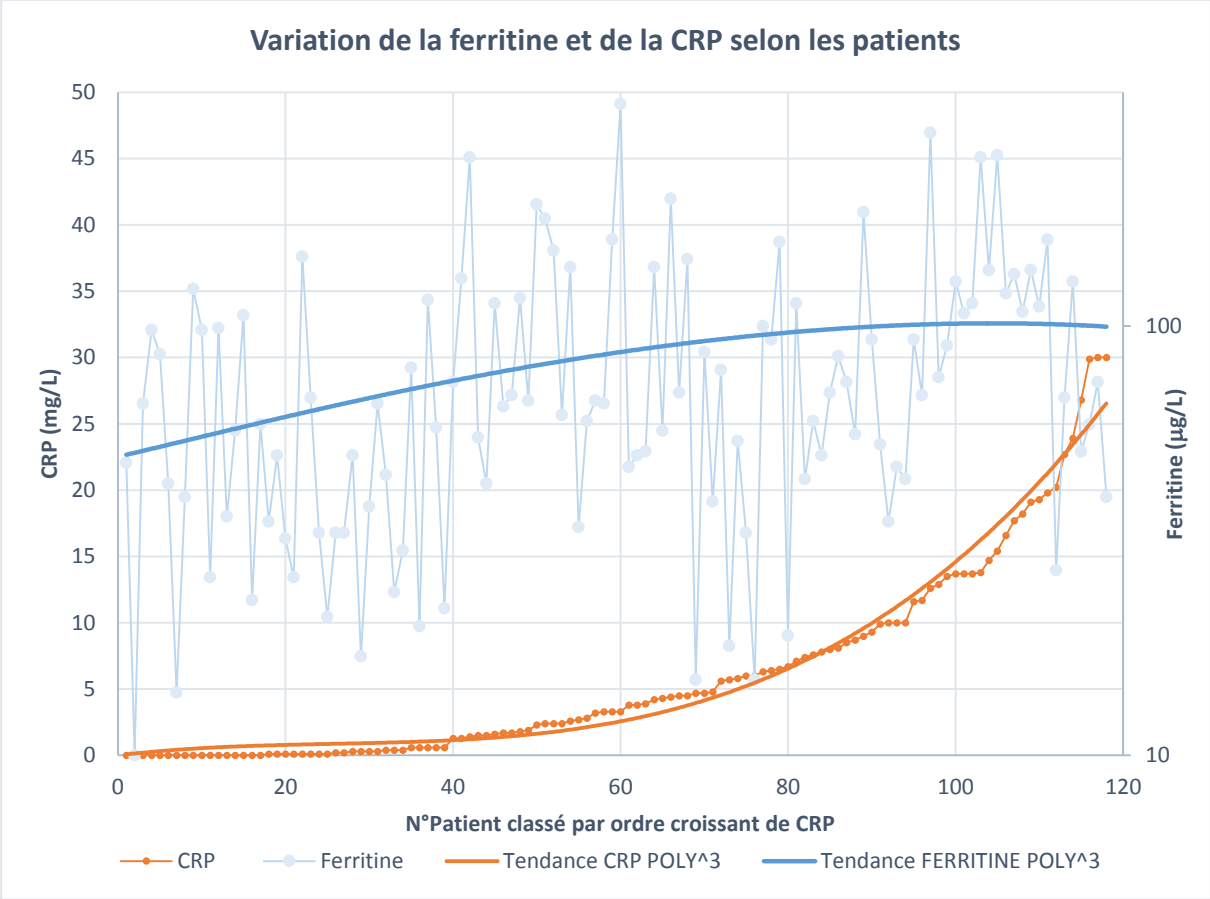


Figure 14 : Variation de la ferritine et de la CRP selon les patients

3.3.4 EVALUATION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES CHEZ LES PATIENTS QUI ONT UNE FERRITINE BASSE

Parmi les deux patients diagnostiqués à partir du modèle ferritine, un aurait été diagnostiqué avec le modèle CST. L'autre avait comme résultat biologique :

- CST = 16,05 %
- Fer = 12 µmol/L
- CFT = 74,25 µmol/L
- VGM = 79,7 fL
- Hb = 12,4 g/dL

3.3.5 ETUDE DE LA FERRITINE CHEZ LES SIX PATIENTS CARENCES DIAGNOSTIQUES PAR LE MODELE CST

La moyenne de la ferritine pour les patients carencés diagnostiqués par le modèle CST est de 23 µg/L.

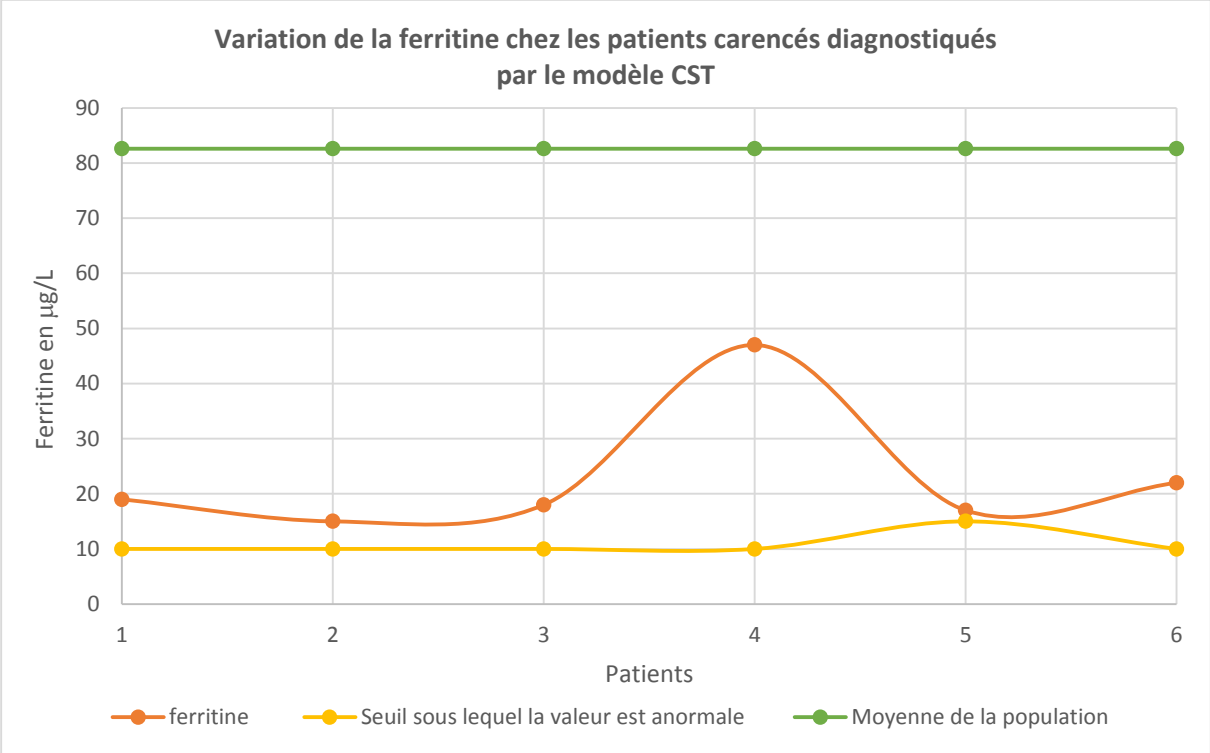


Figure 15 : Variation de la ferritine chez les patients carencés diagnostiqués par le modèle CST

3.3.6 ETUDE DES PATIENTS AYANT UNE FERRITINE SUPERIEURE A 100 µG/L

34 patients ont une ferritine supérieure à 100 µg/L. Leur moyenne d'âge est de 3,8 ans.

La moyenne de la CRP est de 8,5 mg/L.

	Moyenne	Pourcentage de valeurs anormales
Hémoglobine g/dL	12,3	2,9
VGM en fl	78,4	8,8
CST en %	13,05	52,9
CFT en µmol/L	57,4	8,8
Fer en µmol/L	7,88	58,8

Tableau 7 : Etude des patients ayant une ferritine supérieure à 100 µg/L

42,10 % des patients avaient des antécédents d'infection ORL à répétition. Leur moyenne d'âge est de 3,4 ans.

3.4 ETUDE DE LA CARENCE MARTIALE CHEZ LES PATIENTS AYANT DES ANTECEDENTS D'INFECTION ORL A REPETITION

Un test du Chi2 d'homogénéité a été réalisé entre les infections ORL à répétition et la valeur « carence martiale ». Il ne permet pas d'objectiver une différence significative au seuil de 5 % (p= 0,282).

La moyenne de la ferritine chez les patients ayant des infections ORL à répétition est de 95,33 µg/L. 8 des 21 patients présentant des infections ORL à répétition ont une ferritine supérieure à 100 µg/L. Un test du chi2 d'homogénéité a été réalisé. Il ne nous a pas permis de mettre en évidence une différence des moyennes de la ferritine significative au seuil de 5 % (p = 0,518).

Parmi ces 21 patients, aucun ne présente de carence martiale. Parmi les 8 patients carencés, 3 ont répondu à la question sur « les antécédents d'infection ORL à répétition » et aucun n'avait d'antécédent d'infection ORL à répétition.

La moyenne d'âge est de 4,8 ans. 75 % de ces patients sont âgés en moins de 4,5 ans. La moyenne de la CRP chez les patients ayant des infections ORL à répétition est de 9,21 mg/L.

3.5 ETUDE DE L'ANEMIE

3.5.1 PREVALENCE DE L'ANEMIE

Variables	Prévalence en %	Age		Filles	Garçons
		≤4ans	>10ans		
n=	118	62	24	61	57
Anémie	12,8 %	16,1 %	12,5 %	9,8 %	15,8 %
Anémie microcytaire	5,1 %	6,5 %	4,2 %	3,3 %	7 %
Anémie ferriprive	4,2 %	6,5 %	4,2 %	3,3 %	5,3 %
Carence martiale sans anémie	2,5 %	1,6 %	8,3 %	0 %	5,3 %

Tableau 8 : Prévalence de l'anémie

3.5.2 REPARTITION DES ANEMIES

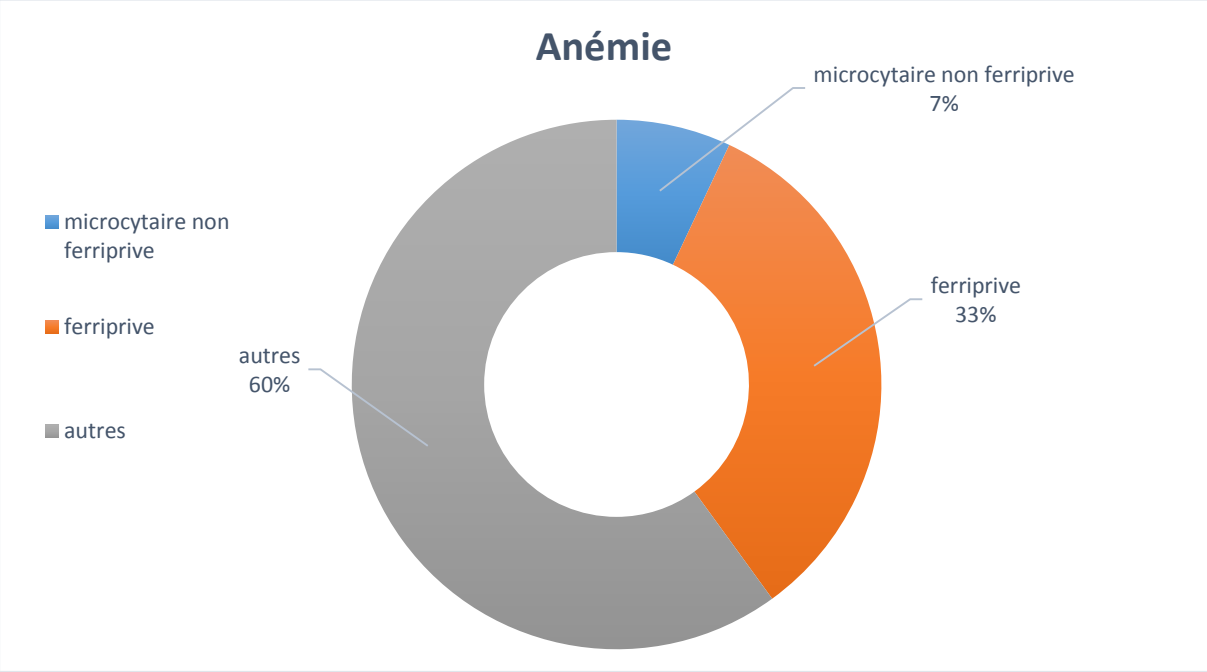


Figure 16 : Répartition des anémies

Aucun enfant n'a de macrocytose. 24 patients sur 116 présentent une microcytose, soit 20,7% de la population étudiée. 6 d'entre eux présentent aussi une anémie, soit 25% des microcytoses.

40 % des enfants anémiés présentaient une pathologie inflammatoire au moment du prélèvement.

La moyenne de la ferritine chez les patients anémiés est de 51,1 µg/L. La moyenne de la CRP chez les patients anémiés est de 7,1 mg/L.

3.5.3 L'ANEMIE SELON L'AGE

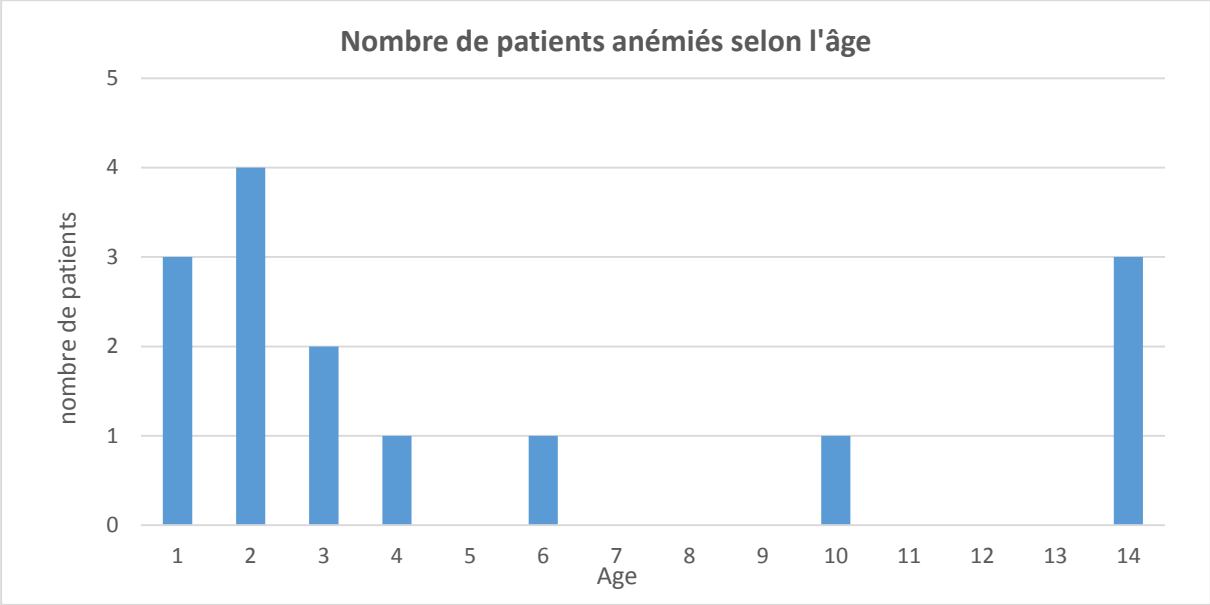


Figure 17 : Nombre de patients anémiés selon l'âge

3.5.4 L'ANEMIE SELON LE SEXE

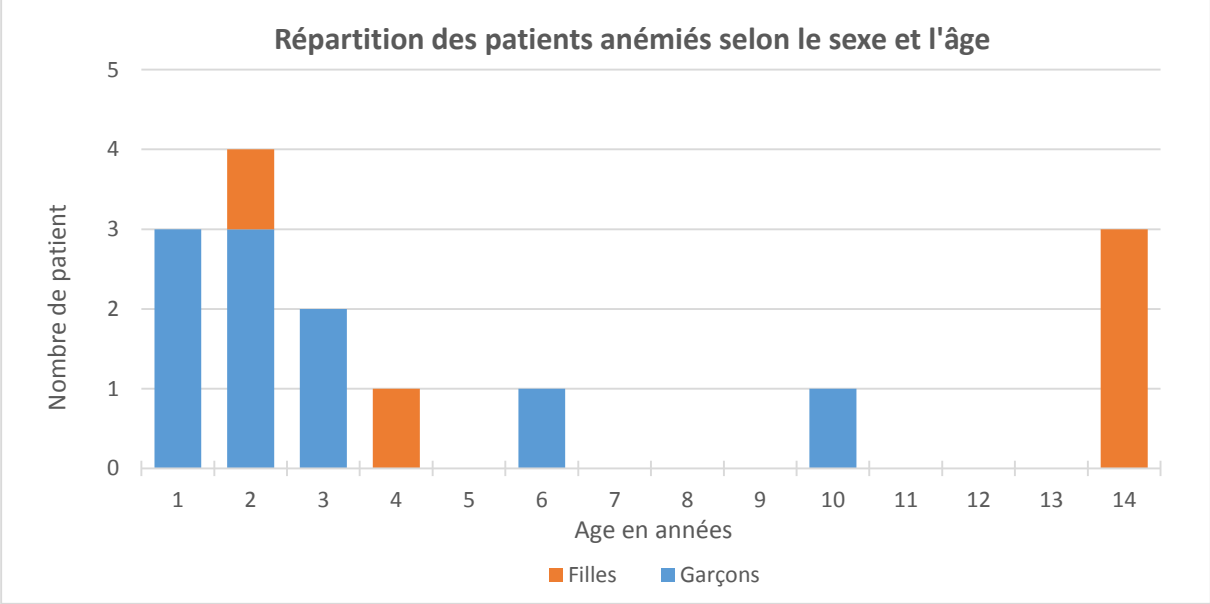


Figure 18 : Répartition des patients anémiés selon le sexe et l'âge

3.5.5 Les infections ORL a repetition chez les patients anemies

Parmi les patients anémiés, la prévalence des infections ORL est de 25 %.

	ORL	Non ORL à répétition
anémiés	25%	75%
Non anémiés	29%	71%

Tableau 9 : infections ORL à répétition chez les patients anémiés

3.5.6 Autres variables chez les patients anemies

Parmi les patients anémiés, la prévalence de l'allaitement maternel est de 83,3 %.

La moyenne de la durée de l'allaitement maternel est de 8,6 mois, avec une médiane à 4 mois.

Tous les patients ont eu du lait de vache avant l'âge de 18 mois, avec une moyenne d'introduction à 6,6 mois.

Tous ont eu une introduction tardive de la viande rouge, avec une moyenne d'introduction à 9,2 mois.

Tous ont un poids de naissance supérieur à 2500 g. Tous sont d'origine caucasienne.

Parmi les six patients présentant une anémie microcytaire, 5 ont un indice d'England supérieur à 3 et 1 égal à – 0,63.

4 DISCUSSION

4.1 RESULTAT PRINCIPAL

La prévalence de la carence martiale des enfants bénéficiant d'un bilan sanguin aux urgences pédiatriques de Pau est de 6,8 %. Nous pouvons décrire deux pics de prévalence de carence martiale. Entre 18 mois et 4 ans, 14,3 % des enfants sont carencés. Le deuxième pic est situé à l'adolescence avec 12,5 % des enfants carencés entre 10 et 14 ans. Aucun patient n'est carencé chez les moins de 18 mois, ni entre 4 et 10 ans. C'est probablement pour cette raison que peu d'études ont été réalisées chez les enfants âgés de 6 à 11 ans. Ces données sont comparables à l'étude relative à la population française d'après Hercberg et Al en 2001. Elles sont aussi en accord avec des études plus récentes réalisées en Europe. L'étude de Hay et Al, révèle une prévalence de carence martiale en Norvège de 13 % chez les enfants âgés de 2 ans.[50]

Pays (année de publication)	Âge en mois	Prévalence en %
France (2005)	16-18	39,8
France (2000)	10	10-26
Islande (2011)	12	6
Islande (2004)	24-30	27
Etats- Unis (2010)	12-36	6,6-15,2
Grande- Bretagne (2000)	18-54	31

Tableau 10 : Principales études récentes sur la prévalence de la carence martiale du jeune enfant dans les pays industrialisés[51]

Ces variations de prévalence de la carence martiale peuvent être expliquées par des différences de stratégies diagnostiques, d'habitudes alimentaires, de stratégies de prévention et de population non équivalentes. Vu l'hétérogénéité de ces résultats, il est difficile de déterminer si la prévalence de la carence martiale des enfants bénéficiant d'un bilan biologique aux urgences de Pau est identique à celle de la population générale. Pour cela, il aurait fallu étudier la prévalence des enfants Palois n'ayant pas eu de bilans sanguins aux urgences pédiatriques.

Pour 7,6 % de nos patients, les résultats biologiques sont ininterprétables. Si l'on écarte ces patients, la prévalence de la carence martiale est de 7,3 %. Ces résultats impliquent qu'il persiste toujours une prévalence importante d'enfants carencés. Les enfants ayant des résultats ininterprétables sont âgés de 2 et 3 ans. Si l'on considère ces enfants comme carencés, la prévalence de la carence martiale entre 18 mois et 4 ans est de 25,7 %.

Dans notre étude, 75 % des patients carencés sont des garçons. Ce facteur de risque est connu.[18] La recherche d'autres facteurs de risque chez les patients carencés à partir de notre questionnaire est basée sur un petit échantillon. En effet, parmi les 8 patients carencés, seulement 2 ont répondu aux questions des puéricultrices. Les deux ont bénéficié d'un allaitement maternel, ont eu une introduction tardive de la viande rouge et une introduction précoce du lait de vache. Ces résultats sont à interpréter avec prudence.

4.2.1 L'ETUDE

Nous avons réalisé une étude épidémiologique descriptive. Il s'agit d'une étude observationnelle nous permettant d'estimer la prévalence de la carence martiale. Il est seulement possible d'émettre des hypothèses à partir de ces résultats. Aucune extrapolation ne peut être réalisée et aucun lien de causalité ne peut être démontré.

Une étude prospective nous a permis de constituer une cohorte plus importante de patients ayant un bilan martial. La période de recueil a été de cinq mois comme prévu. Nous avions décidé d'inclure tous les patients ayant un bilan sanguin et d'exclure à posteriori les enfants de moins de six mois afin de diminuer le biais de sélection. Cependant, le nombre de patients répertoriés a été nettement plus faible que le nombre attendu au début de l'étude. Notre échantillon est composé de 118 patients.

Ce faible nombre de cas répertoriés peut être expliqué par plusieurs facteurs intrinsèques ou extrinsèques à l'étude. L'étude est réalisée pendant la période hivernale. Cette période est plus lourde en terme de cadence de travail, ainsi certains oublis ont été probablement induits par le manque de temps. Cette période est aussi marquée par une prévalence élevée d'infections récurrentes. Cela a entraîné l'exclusion de 33 patients qui présentaient un syndrome inflammatoire biologique. Nous avions plusieurs autres critères d'exclusion. 70 patients ont été exclus, soit 37 % des patients de notre population source. Cela a altéré la représentativité de notre échantillon.

Enfin, durant notre étude, un changement du logiciel informatique à l'hôpital de Pau a induit une diminution majeure du recrutement de nos patients. Nous avons rencontré des problèmes de logistique au niveau de la prescription du bilan biologique martial dans lequel la ferritine n'était pas incluse. Ce changement de pratique a compliqué la prise en charge des patients avec pour conséquence une baisse de l'inclusion des patients.

Malgré notre petit effectif, nous avons réalisé une analyse statistique descriptive et comparative entre les différents résultats, afin d'obtenir à minima un ordre de grandeur.

4.2.2 La population etudiee

Notre population ne peut pas être représentative de la population générale. En effet, il existe un biais de sélection majeur compte-tenu du caractère mono-centrique de notre étude aux urgences pédiatriques. Les enfants nécessitant un bilan sanguin aux urgences pédiatriques ne représentent qu'un très faible pourcentage de la population générale et même des enfants se présentant aux urgences (7,2%).[53] Pour être représentative de la population générale, l'étude aurait dû se dérouler à la fois dans un service hospitalier, en médecine libérale et en milieu scolaire. Il aurait alors été aussi intéressant de comparer les prévalences des carences martiales en hospitalier et en libéral afin de rechercher une différence entre ces deux sites.

En ce qui concerne les caractéristiques de l'échantillon, le nombre de patients par sexe, puis par âge est équivalent. La répartition des patients selon l'âge et le sexe est plus fluctuante. En effet, entre 10 et 14 ans, il y avait deux fois plus de filles que de garçons. Ces résultats ne sont pas comparables. Il est donc important d'interpréter avec précaution les résultats issus des sous-groupes de notre population. De plus, ces études au sein de la population étudiée sont basées sur des très petits échantillons.

4.2.3 Le questionnaire

L'outil questionnaire testé à plusieurs reprises au début de l'étude a été apprécié par les participants par sa clarté, sa simplicité et sa rapidité d'utilisation. Un accès facile, à proximité de la prescription du bilan biologique, a permis d'accroître le recrutement des patients. De plus, des affiches informatives ont été disposées à l'accueil des urgences pédiatriques, dans chaque chambre de patients, dans le bureau médical et dans l'office. Un enquêteur est intervenu, motivant bimensuellement les équipes médicales et paramédicales. Cela a augmenté la taille de la population source.

La concision du questionnaire a toutefois été une source du manque d'informations :

- Au niveau de la supplémentation en fer de la mère.
- Au niveau de la supplémentation en fer de l'enfant. En effet, la supplémentation en fer de l'enfant a été recherchée directement dans le dossier médical. Mais ce n'est pas une information qui apparaît dans ce dossier.
- A propos d'une possible intoxication au plomb.
- Au sujet de l'existence d'un critère de précarité, nous avons jugé cette variable trop subjective pour permettre une interprétation fiable. Nous aurions pu utiliser le type de couverture sociale du patient pour étudier cette variable.

Plusieurs données n'ont pas été exploitées, vis-à-vis des objectifs de l'étude et peuvent donc être considérées comme superflues.

Nous n'avons pas pris en compte les informations concernant l'heure du prélèvement, la température du patient, son poids et la supplémentation en fer du patient. La température corporelle du patient aurait pu être utilisée avec la CRP pour étudier le critère d'infection.

L'étude des courbes de croissance a été complexe par le manque d'informations qu'elle contenait. Cela nous aurait juste permis d'écarter les patients en surcharge pondérale. Mais aucun cas de surcharge pondérale n'a été objectivé.

De même, en ce qui concerne les antécédents médicaux, aucun patient n'avait d'antécédents de maladie inflammatoire chronique, ni de maladie intestinale chronique, ni d'antécédents familiaux de thalassémie. La question des antécédents de pneumopathie a été ajoutée à posteriori. Nous n'avons alors recensé qu'un très faible nombre de réponses.

Enfin, la première question concernant l'acceptation ou le refus de l'étude s'est avérée être superflue, car aucun refus n'est apparent à partir du questionnaire.

La moitié des patients ont un questionnaire rempli totalement. L'étude des facteurs de risque n'est donc pas réalisée sur la population totale. Cela influe aussi le biais de sélection de l'étude.

4.3 LA DEFINITION BIOLOGIQUE

La carence martiale est définie comme une déplétion, un déficit en fer pouvant conduire à une anémie. Mais, il n'existe pas cliniquement ni scientifiquement de limite stricte entre un état « normal » et un état de « carence ».

Au niveau des outils diagnostiques, la plus grande difficulté a été d'établir un algorithme de définition biologique de la carence martiale. En effet, il n'existe pas de certitude biologique. L'évaluation des performances diagnostiques des différents marqueurs nécessite de définir un test de référence du stock en fer de l'organisme. La technique de référence est la quantification du fer de la moelle osseuse sur frottis après biopsie ostéo- médullaire ou myélogramme. Cependant, cette technique invasive est faiblement reproductible, ce qui limite les capacités d'évaluation des marqueurs sanguins de la carence martiale chez l'enfant. Nous avons donc recherché un test à la fois sensible et spécifique avec les moyens dont nous disposions. Par ailleurs, l'émergence de nouveaux marqueurs biologiques amène les études à se focaliser de plus en plus sur ces nouveautés au détriment des anciens marqueurs.

4.3.1 MODELE FERRITINE

Notre algorithme détermine tout d'abord la carence martiale selon la ferritine. La ferritine est le reflet fidèle de l'importance des réserves tissulaires directement mobilisables. Sa diminution est le signe le plus précoce d'un épuisement des réserves. Selon une étude récente issue des archives de pédiatrie de mai 2016, la ferritine reste le marqueur ayant une aire sous la courbe ROC la plus grande.[54] Plus l'aire sous la courbe est grande, plus on tend au marqueur idéal. Très sensibles, les valeurs inférieures à 12 µg/L sont considérées comme traduisant une déplétion certaine des réserves.

La plupart des études définissent une limite inférieure de la ferritine à 10 – 12 µg/L chez l'enfant de moins de 5 ans et à 15- 20 µg/L chez l'enfant de plus de cinq ans. La décision d'utilisation d'un seuil à 10 ou 12 µg/L n'a pas été tranchée dans les études. La ferritine plasmatique est relativement élevée dans les trois premiers mois de la vie, puis diminue et se stabilise aux alentours de 30 µg/L jusqu'à l'âge adulte. Cependant, il n'existe pas de normes réellement définies en fonction de l'âge. Ce manque de définition pour les normes est un biais supplémentaire dans notre étude. Le comité de nutrition de la société européenne de gastro-pédiatrie décrit « qu'il faut des seuils plus appropriés pour définir l'anémie chez les nourrissons et enfants et que les prévalences doivent être interprétées avec attention ». Des seuils bien validés existent pour l'hémoglobine, le VGM. Pour les autres marqueurs les seuils sont beaucoup plus variables selon les études.

Il est important dans notre étude de prendre en compte l'inflammation qui entraîne un déficit fonctionnel en fer et des variations des marqueurs du bilan biologique martial. Plus de 64 % de la population présentaient une pathologie infectieuse au moment du prélèvement sanguin. L'inflammation est donc source d'un biais d'interprétation majeur. La ferritine étant

augmentée en cas de syndrome inflammatoire, elle n'était donc pas un marqueur suffisamment sensible pour être utilisée seule. Nous l'avons alors associée à d'autres marqueurs pour palier le plus possible à ce biais.

Biais de l'inflammation dans l'étude de la ferritine

Un syndrome inflammatoire même mineur peut entraîner une augmentation de la ferritine sérique et relativiser la baisse induite par le faible niveau des réserves en fer. Pour écarter le biais de l'inflammation, de nombreux auteurs préconisent le dosage de la CRP et celui de la ferritine. La plupart s'accordent à dire qu'une CRP inférieure à 30 mg/L n'influe pas la ferritine. Or, nos résultats montrent que la moyenne de la ferritine augmente de 33,3 % entre les patients ayant une CRP inférieure à 5 mg/L et ceux ayant une CRP située entre 10 et 30 mg/L. Cette influence de la CRP est aussi visible « sur la courbe de variation de la ferritine et de la CRP selon les patients ».

On peut comprendre cette discordance en étudiant la cinétique de la ferritine et de la CRP, car leurs demi-vies sont totalement différentes. La ferritine peut rester élevée jusqu'à cinq semaines après un épisode inflammatoire. Une augmentation de 9 % de la ferritine est décrite en cas d'infections récentes.[9] Compte tenu de la fréquence des syndromes inflammatoires et infectieux, mêmes minimes, entre 18 mois et 3 ans, il n'est pas exclu que les valeurs normales ou augmentées de la ferritine ne masquent un état carentiel sous-jacent. Il faut qu'il n'y ait aucune inflammation durant les 15 jours précédant le prélèvement sinon cela fausse l'interprétation de la ferritine. C'est ainsi que nous pouvons comprendre la moyenne de ferritine plus élevée (95,33 µg/L) dans la population ayant des infections ORL à répétition par rapport à la population étudiée (82,6 µg/L). La fréquence des infections à répétition entraîne une sous - estimation des déplétions en fer par l'utilisation de la ferritine seule. La ferritine est un marqueur peu sensible pour notre étude. Cependant, il est spécifique. Il nous a permis de diagnostiquer 25 % des patients carencés. Une étude récente, réalisée chez des enfants du Malawi, chez qui la prévalence des infections est élevée, montre que la ferritine et le récepteur soluble de la transferrine restent les meilleurs indicateurs de la carence martiale.[55]

69 % de notre population ont une ferritine située entre 10-15 et 100 µg/L. Ces valeurs sont difficilement interprétables à cause de l'influence de l'inflammation sur ce marqueur. Dans ce cas, l'HAS préconise l'utilisation du CST.[22] Mais ce marqueur est également diminué lors d'un syndrome inflammatoire.

4.3.2 MODELE CST

Ce modèle s'est inspiré de modèles d'autres études. Le faible niveau de preuve des tests diagnostiques de la carence martiale de l'enfant explique probablement la variabilité des recommandations actuelles.

L'ESPGHAN recommande le dosage combiné de la ferritine et de l'hémoglobine. L'académie américaine de pédiatrie recommande le dosage de l'hémoglobine avec celui de la ferritine et de la CRP ou avec la concentration en hémoglobine des réticulocytes.[5] Dans l'étude NHANES, il faut deux valeurs anormales parmi les trois marqueurs qui sont le VGM, le CST et la protoporphyrine pour faire le diagnostic de carence martiale.[1] Dans l'Euro-Growth study, la carence martiale est diagnostiquée si parmi le VGM, la ferritine, le CST et le récepteur soluble de la transferrine, deux ont une valeur anormale.[2] Le modèle « body- iron » se base sur le rapport du logarithme du récepteur soluble de la transferrine sur la ferritine.

L'association de différents marqueurs permet d'améliorer la sensibilité et la spécificité de l'étude. Nous avons utilisé pour notre étude les marqueurs que nous avions à notre disposition. Nous avons décidé comme nécessaire la présence de valeurs anormales pour tous les marqueurs pour ainsi renforcer la sensibilité de notre test diagnostique.

Difficultés liées à l'absence de seuils définis :

La première difficulté, à l'image de la ferritine, est qu'il n'existe pas de normes réellement définies en fonction de l'âge. Chaque étude utilise des seuils différents qui ne sont pas consensuels. Nous aurions pu utiliser comme valeurs seuils les limites fixées par le laboratoire. Cependant, ces seuils étant trop bas, ils nous auraient altéré la sensibilité de notre outil. Les seuils que nous avons utilisés pour chacun des marqueurs, sont plus adaptés à l'adolescent qu'à l'enfant en bas âge. En effet, la sensibilité et la spécificité des tests sont plus homogènes chez les adolescents que chez les enfants en bas âge. Il existe cependant le facteur confondant « inflammation » plus important chez les enfants en bas âge.

Pour chaque marqueur, nous avons recherché le pourcentage de patients ayant une valeur diagnostiquant une carence martiale. Cela nous permet d'avoir une idée de la spécificité et de la sensibilité des marqueurs. 63,9 % des patients ont un fer inferieur à 7 µmol/L. Le fer n'est donc pas un marqueur spécifique. Au contraire, la ferritine ne diagnostique que 1,7 % des carences.

Plus de 85 % des enfants âgés de moins de dix-huit mois et environ 30 % des adolescents ont un fer inférieur à 7 µmol/L et un CST inférieur à 10 %. Ces marqueurs sont moins spécifiques chez l'enfant en bas âge. Ces chiffres révèlent la variabilité des seuils selon l'âge et donc la difficulté à définir ces seuils.

Le CFT subit moins de variabilités selon l'âge. A l'inverse, la ferritine ne nous permet pas de faire le diagnostic de carence martiale chez les enfants en bas âge. Le VGM semble être le marqueur le plus proche de la définition de la carence martiale.

Le VGM et l'hémoglobine sont les marqueurs les plus proches de la prévalence de la carence martiale. Ils ont, de plus, des médianes et moyennes similaires et sont plus tardivement influencés par l'inflammation.

La multiplicité d'utilisation des marqueurs entraîne une majoration de la difficulté d'interprétation et du coût économique. Il existe une faible corrélation entre les marqueurs biologiques utilisés. En effet, pour les deux patients diagnostiqués par le modèle ferritine, l'un pouvait l'être par le modèle CST, l'autre n'avait aucun des marqueurs significatifs d'une carence martiale hormis le VGM.

On sait cependant que, pour avoir une influence sur le VGM, la carence martiale doit être à un stade avancé. Ce modèle ne permet donc pas de diagnostiquer les carences martiales « précoces ». Par exemple, l'un des patients âgés de 1 an n'a pas été diagnostiqué comme carencé malgré le bilan suivant :

- Ferritine : 15 µg/L
- Hémoglobine : 12 g/Dl
- VGM : 77,9 fl
- CST : 4,24 %
- CFT : 94,25 µmol/L
- Fer 3 µmol/L

Nos seuils utilisés pour le VGM ne sont peut-être pas adaptés à l'enfant.

La ferritine chez les enfants diagnostiqués par le modèle CST

La moyenne de la ferritine des patients diagnostiqués par le modèle CST est de 23 µg/L. Les patients diagnostiqués carencés selon le modèle CST ont donc une ferritine plus basse que celle de la population générale. Cela renforce la validité de notre outil diagnostique.

Dans notre étude, le marqueur le plus proche de la définition de la carence martiale reste la ferritine. Elle semble cependant insuffisante dans les populations où la prévalence de l'inflammation augmente. Dans cette dernière population, l'hémoglobine et le VGM semblent les marqueurs les plus fiables.

Cependant, ces comparaisons sont d'un intérêt modeste car aucun des marqueurs n'est le gold standard de l'étude de la carence martiale.

4.3.3 L'EMERGENCE DE NOUVEAUX MARQUEURS

Il existe des marqueurs plus sensibles et plus spécifiques à la carence martiale dans un contexte d'inflammation. De nombreuses études associent le récepteur soluble de la transferrine à la ferritine pour le diagnostic de la carence martiale chez les enfants. Cependant, peu d'entre elles sont valables selon l'HAS[22] car il n'y a pas de standardisation de ce marqueur chez l'enfant et « les rares indications des récepteurs solubles de la transferrine relèvent de l'hématologie spécialisée ». Ce marqueur ne peut être généralisé à tous les bilans dans notre étude puisqu'il multiplie le coût des analyses. En effet, son prix est dix fois supérieur à celui de la ferritine. Il aurait été judicieux de congeler les sérums étudiés pour à posteriori doser les récepteurs solubles de la transferrine chez les patients supposés carencés ou pour les patients pour lesquels nous n'avons pas pu interpréter le bilan.

D'autres marqueurs, comme le dosage de l'hémoglobine dans les réticulocytes nécessitent une technologie de cytométrie en flux qui pourrait être dans un futur proche à la portée de laboratoires regroupés.

4.3.4 INFLUENCE DE LA CRP SUR LES DIFFERENTS MARQUEURS BIOLOGIQUES

Pour atténuer le biais d'inflammation, un seuil de CRP supérieur à 10 mg/L a été fixé. Pour ces patients, il est difficile d'interpréter le bilan biologique. Ce seuil aurait pu être abaissé à 5 mg/L afin d'obtenir un test plus sensible. Cependant, la puissance de notre étude aurait été affaiblie avec un grand nombre de cas non interprétables. L'étude NHANES utilisait un seuil de 10 mg/L à partir duquel les résultats étaient ininterprétables. Dans le tableau d'étude des marqueurs en fonction de la CRP, on remarque que, dès le seuil de 5 mg/L de CRP, les marqueurs tels que le CST, le CFT et le fer varient.

4.3.5 AUTRES BIAIS

Notre effectif est réduit et étalé en ce qui concerne l'âge. Il est difficile d'interpréter des sous-groupes de population. Cependant, devant l'absence de certitude diagnostique de la carence martiale, le nombre de sujets étudiés est suffisant pour avoir des tendances.

De plus, nous n'avons pas respecté les conditions de prélèvements comme la réalisation de prélèvements à distance d'une inflammation aigue ou le matin à jeun pour éviter la variation nycthémérale du fer. Tous les prélèvements ont été réalisés dans le même laboratoire.

4.4 LES INFECTIONS ORL A REPETITION

Concernant les infections ORL, nos résultats sont basés sur un petit nombre de patients. Ils sont donc à interpréter avec précaution. Nous pouvons remarquer que les patients aux antécédents d'infections ORL à répétition ont une ferritine plus élevée que dans la population générale. 38 % des patients ont une ferritine supérieure à 100 µg/L. De plus, 75 % des patients étiquetés « infections ORL à répétition » ont moins de 4,5 ans. On peut donc penser que, chez les patients ayant des infections ORL à répétition, la ferritine reste élevée de façon chronique. La ferritine n'est donc pas un bon marqueur diagnostique pour les enfants âgés de 18 mois à 4 ans.

Pour étudier la relation entre les infections ORL à répétition et la carence martiale, il est plus judicieux comme dans l'étude de Goltz et Al, de comparer la récurrence des infections chez les enfants supplémentés et ceux qui ne le sont pas. La relation entre les infections ORL à répétition et l'anémie est démontrée. Nous n'avons à ce jour aucune certitude concernant la relation entre le déficit en fer et les infections ORL à répétition. Il est préférable d'augmenter les apports en fer dans l'alimentation des enfants pour diminuer la récurrence de ces infections.

Rappelons que la carence martiale est rare entre l'âge de 6 et 10 ans. Donc, même s'il existait une carence martiale liée aux infections ORL, elle n'aurait pas d'impact à long terme sur le développement de l'enfant.

4.5 ETUDE DE L'ANEMIE

Nous avons diagnostiqué 12,8 % patients anémiés. C'est plus que le nombre de patients carencés. 62,5 % des patients carencés sont anémiés. Ces résultats peuvent montrer soit que nous avons sur-diagnostiqué les anémies en utilisant des seuils trop faibles ou au contraire sous-diagnostiqué les carences martiales.

L'anémie ferriprive représente 33 % des anémies. La moyenne de la ferritine chez les patients anémiés est de 51 μg/L. Elle est plus basse que dans notre population étudiée.

Chez les jeunes enfants, ce sont surtout les garçons qui sont anémiés tandis que chez les adolescents ce sont les filles.

Concernant le VGM, il existe plusieurs diagnostics de microcytoses pouvant interférer notre interprétation :

- La carence martiale.
- L'inflammation.
- La β-thalassémie.
- L' α-thalassémie.

Nous avons calculé l'indice d'England pour nos patients afin d'écarter une probable thalassémie. Aucun des patients n'avait une valeur pour l'indice d'England inférieure à -3 en faveur d'une thalassémie.

Cependant, après supplémentation ferrique en cas de carence martiale, s'il persiste une anémie microcytaire, il est judicieux de réaliser une électrophorèse de l'hémoglobine à la recherche d'une thalassémie.

4.6 PERSPECTIVES

ESPGHAN décrit que « la prévalence de la carence martiale pendant les deux premières années de vie ne pourra être connue tant qu'il n'existera pas de connaissances plus approfondies sur la régulation du fer à cet âge ».[56] Quel est donc l'intérêt de diagnostiquer biologiquement une carence martiale chez les enfants ? Devant les difficultés d'interprétation des bilans biologiques et leurs coûts dus à la multiplication des prélèvements, il est peut-être plus judicieux de la traiter sans diagnostic biologique au préalable. Le traitement est par ailleurs peu onéreux. Mais il n'est pas toujours bien toléré et cela diminue l'observance du patient. On peut acter que pour la carence martiale, la prévention est primordiale. Dès la naissance, une alimentation adaptée à l'enfant est nécessaire. La prévention se base sur trois axes : l'éducation parentale par rapport à la diversification alimentaire, la supplémentation systématique pour certains enfants et la fortification des aliments comme les laits de croissance. En conclusion, tant qu'il n'existera pas de définition certaine de la carence martiale il n'est pas licite de faire un dépistage de masse.

Nous n'avons pas trouvé de relation entre la carence martiale et les infections ORL à répétition. Mais, nous avons constaté que chez ces enfants ayant des infections ORL à répétition, la ferritine était difficile à interpréter. Il est donc nécessaire de trouver d'autres marqueurs biologiques pour rechercher une carence martiale et ne pas se fier à la ferritine seule. Pour les enfants sujets aux infections ORL à répétition, nous conseillons d'enrichir leur alimentation en fer ou de leur donner une cure de fer per os. La supplémentation en fer est plus risquée dans les pays en voie de développement. En effet, les pathologies infectieuses sont moins stabilisées dans ces pays et l'administration de fer peut accélérer la multiplication du pathogène.

Une association canadienne a introduit un « Lucky Iron Fish » dans l'alimentation des enfants Cambodgiens. Ce petit poisson en fer inoffensif est ajouté lors de la cuisson des repas avec du citron (pour sa teneur en vitamine C). L'alimentation de ces enfants, composée essentiellement de légumes, riz et poisson, est très pauvre en fer. Le fait d'ajouter ce poisson augmente la teneur en fer des repas. Depuis, la prévalence de la carence martiale a nettement diminué.



Figure 19 : Lucky iron fish

Au vu de ces différents résultats, nous pouvons proposer comme nouveaux axes de recherche :

- D'étudier la carence martiale chez les enfants par le calcul des ingesta.
- De réaliser la même étude à la fois en médecine libérale et en médecine hospitalière, afin de rechercher si les patients bénéficiant d'un bilan sanguin aux urgences sont plus carencés ou non.
- De faire le bilan martial à distance (à trois mois et en dehors de tout syndrome inflammatoire) pour les enfants bénéficiant d'un bilan sanguin aux urgences, pour limiter le biais de l'inflammation.

CONCLUSION

La carence martiale est toujours présente en France, avec un taux de 6,8 % chez les patients bénéficiant d'un bilan biologique aux urgences pédiatriques de Pau. Elle est comparable aux prévalences retrouvées dans d'autres études bien qu'elles soient hétérogènes. En effet, l'absence de tests diagnostiques simples rend l'étude de la prévalence de la carence martiale complexe. Il est difficile de définir la prévalence exacte de la carence martiale. La ferritine est le test le plus performant mais il est à utiliser avec précaution surtout chez les patients présentant des infections répétées. Dans notre population, les infections récentes et récurrentes étaient fréquentes, la ferritine ne pouvait pas être utilisée seule. Les autres marqueurs utilisés étaient aussi influencés par l'inflammation. Dans ce contexte, de nouveaux marqueurs sont nécessaires pour le diagnostic des stocks en fer.

La difficulté diagnostique de la carence martiale rend l'étude de ses facteurs de risque difficile et ne permet pas de recommander un dépistage universel. La relation entre les infections ORL à répétition et la carence martiale est donc difficile à établir.

Des stratégies de prévention sont donc indispensables. Elles sont basées sur l'éducation des parents par rapport à la diversification alimentaire, sur la supplémentation systématique en fer de certains patients à risque de carence de martiale et sur l'enrichissement en fer de certains aliments. Les pédiatres et médecins généralistes doivent être sensibilisés au dépistage des enfants à risque. Ce dépistage peut soit être réalisé à partir d'un bilan biologique ou par l'étude des Ingesta de l'enfant. L'étude des Ingesta est importante dans les pays en voie de développement mais aussi en France où le changement des habitudes alimentaires tant à aggraver les risques de carence martiale.

BIBLIOGRAPHIE

1. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. JAMA 1997;277(12):973-6.

2. Male C, Persson LA, Freeman V, Guerra A, et al. Prevalence of iron deficiency in 12-mo-old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). Acta Paediatr 2001;90(5):492-8.

3. Hercberg S, Cailhol J, Franchisseur C, Maurel M. La déficience en fer et l'anémie ferriprive dans la population française. Rev Fr Labo 2001;31(334):55-8.

4. Lasocki S, Luporsi E, Jamin C, Darne B, Mahi L, Marteau P. Enquête SUPFER sur la perception de la carence martiale dans différentes spécialités médicales et sur les conditions d'utilisation du fer injectable. Rev Med Interne 2011;32 (Suppl 1): S51-2.

5. Baker RD, Greer FR; Committee on Nutrition American Academy of Pediatrics. Diagnosis and prevention of iron deficiency and iron-deficiency anemia in infants and young children (0-3 years of age). Pediatrics 2010;126(5):1040-50.2.

6. Beck Popovic M. Carence en fer et anémie ferriprive, un problème toujours d'actualité. Paediatrica 2006;17(3):62-5.

7. Organisation mondiale de la Santé, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Évaluation de l'importance de la malnutrition par carence en micronutriments sur le plan de la santé publique. In : Allen L, De Benoist B, Dary O, Hurrell R.(ed.) Directives sur l'enrichissement des aliments en micronutriments. 2011. p. 43-100.

8. Smahi MCE, Benmansour S, Hadj-Kacem A, Ghomari SM, Bouguima A, Grangaud JP, et al. SFP P-089 – Prévalence et facteurs de risque de la carence martiale chez les nourrissons de la commune de Tlemcen. Archives de Pédiatrie. 2014;21:799.

9. Vincelet C, Foucault C. Statut martial d'une population d'enfants franciliens âgés de 16 à 18 mois en fonction du type de lait consommé. Santé Publ 2005;17(3):339-346.

10. Lozoff B, Lu Angelilli M, Zatakia J, Jacobson SW, Calatroni A, Beard J. Iron status of inner-city African-American infants. Am J Hematol 2007;82(2):112-21.

11. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. Rev Med Interne 2013; 34(1) :17-25.

12. Celi J, Samii K, Perrier A, Reny JL. Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte: comment orienter le diagnostic? Rev Med Suisse 2011;7(313):2018-23.

13. Loréal O, Bardou-Jacquet E, Island ML, Fatih N, Doyard M, Detivaud L, Brissot P. Métabolisme du fer. Cah Nutr Diet 2012;47(3):117-24.

14. Méchinaud F. Anémie par carence martiale. MTP. Med Ther Pédiatr 2000;3(5):361-6.

15. Ferrara M, Coppola L, Coppola A, Capozzi L. Iron deficiency in childhood and adolescence: retrospective review. Hematology 2006;11(3):183-6.

16. De Montalembert M, Bresson JL, Brouzes C, Ruenmmele FM, Puy H, Beaumont C. Exploration d'une anémie microcytaire chez l'enfant. Arch Pediatr 2012;19(3):295-304.

17. Maguire JL, Salehi L, Birken CS, Carsley S, Mamdani M, Thorpe KE, et al. Association between total duration of breastfeeding and iron deficiency. Pediatrics 2013;131(5):e1530-7.

18. Antunes H, Santos C, Carvalho S, Gonçalves S, Costa-Pereira A. Male gender is an important clinical risk factor for iron deficiency in healthy infants. e-SPEN Journal 2012;7(6):e219–e222.

19. Ryan AS. Iron-deficiency anemia in infant development: Implications for growth, cognitive development, resistance to infection, and iron supplementation. Am J Phys Anthropol 1997;104 (Suppl 25):25-62.

20. Cachat F, Diezi M, Beck Popovic M. Carence en fer sans anémie chez l'enfant et l'adolescent : un traitement intraveineux est-il indiqué ? Justifié ? Revue systématique de la littérature, propositions d'investigations et de traitement. Paediatrica 2012;23(2):32-41.

21. Toutain F, Le Gall E, Gandemer V. La carence en fer chez l'enfant et l'adolescent: un problème toujours d'actualité. Arch Pediatr 2012;19(10):1127-31.

22. Haute Autorité de Santé. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer – Rapport d'évaluation. Saint-Denis La Plaine : HAS, 2011.

23. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. Am J Clin Nutr 1980;33(1):86-118.

24. Akbayram S, Cemek M, Büyükben A, Aymelek F, Karaman S, Yilmaz F, et al. Major and minor bio-element status in children with febrile seizure. Bratisl Lek Listy 2012;113(7):421-3.

25. Mario N, Pernet P. Les difficultés d'interprétation du bilan martial. Rev Fr Labo 2008;38(406):67-71.

26. De Tournemire R. Anémie par carence martiale chez l'adolescente. [En ligne] : Disponible sur : http://pap-pediatrie.com/files/detournemire-2009.pdf. [consulté le 24 mars 2016].

27. Mario N. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. Rev Fr Labo 2012;42(442):39-48.

28. Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2005;18(2):319-32.

29. Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Cohen RJ, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. J Nutr 2002;132(12):3680-6.

30. Short MW, Domagalski JE. Iron deficiency anemia: evaluation and management. Am Fam Physician 2013;87(2):98-104.

31. Harris RJ. Iron deficiency anaemia: does it really matter? Paediatr Child Health 2007;17(4):143–6

32. Baudin B. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. Rev Fr Labo 2012;42(442):55-9.

33. Oppenheimer SJ. Iron and its relation to immunity and infectious disease. J Nutr 2001;131(2S-2):616S-633S; discussion 633S-635S.

34. Coutinho GG, Goloni-Bertollo EM, Bertelli EC. Iron deficiency anemia in children: a challenge for public health and for society. Sao Paulo Med J 2005;123(2):88-92.

35. Hashizume M, Chiba M, Shinohara A, Iwabuchi S, Sasaki S, Shimoda T, Kunii O, Caypil W, Dauletbaev D, Alnazarova A. Anaemia, iron deficiency and vitamin A status among school-aged children in rural Kazakhstan. Public Health Nutr 2005;8(6):564-71.

36. Yapi HF, Ahiboh H, Yayo E, Edjeme A, Attoungbre-Hauhouot ML, Djaman Allico J, Monnet D. Déficit en fer, profil protéique immunitaire, inflammatoire et nutritionnel chez l'enfant de Côte-d'Ivoire. Santé 2009;19(1):25-8.

37. Beard JL, Murray-Kolb LE, Rosales FJ, Solomons NW, Angelilli ML. Interpretation of serum ferritin concentrations as indicators of total-body iron stores in survey populations: the role of biomarkers for the acute phase response. Am J Clin Nutr 2006;84(6):1498-505.

38. Soh P, Ferguson EL, McKenzie JE, Homs MY, Gibson RS. Iron deficiency and risk factors for lower iron stores in 6-24-month-old New Zealanders. Eur J Clin Nutr 2004;58(1):71-9.

39. Ford ES, Galuska DA, Gillespie C, Will JC, Giles WH, Dietz WH. C-reactive protein and body mass index in children: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. J Pediatr 2001;138(4):486-92.

40. Brange AM. Carence martiale et anémie ferriprive chez les nourrissons et petits enfants hospitalisés de 10 mois à 3 ans en Martinique [thèse d'exercice].[France] : Université des Antilles et de la Guyane; 2007.

41. Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. BMJ 2002;325(7373):1142.

42. Richard SA, Zavaleta N, Caulfield LE, Black RE, Witzig RS, Shankar AH. Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon. Am J Trop Med Hyg 2006;75(1):126-32.

43. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire-Observatoire Hivern@le- KhiObs :surveillance épidémiologique des pathologies hivernales de la sphère ORL chez l'enfant en France, 2009.[en ligne].INVS. Disponible sur :
http://www.invs.sante.fr/beh/2009/01/beh_01_2009.pdf. [consulté le 3 mars 2016].

44. Golz A, Netzer A, Goldenberg D, Westerman ST, Westerman LM, Joachims HZ. The association between iron-deficiency anemia and recurrent acute otitis media. Am J Otolaryngol 2001;22(6):391-4.

45. de Silva A, Atukorala S, Weerasinghe I, Ahluwalia N. Iron supplementation improves iron status and reduces morbidity in children with or without upper respiratory tract infections: a randomized controlled study in Colombo, Sri Lanka. Am J Clin Nutr 2003;77(1):234-41.

46. Iron.medline.ch.[en ligne].Teneur en fer de divers aliments.Disponible sur : http://www.iron.medline.ch/Eisenplattform/Teneur_en_fer_de_divers_aliments_170_2.php . [consulté le 20 mai 2016].

47. Hankard R. Anomalies de la nutrition chez l'enfant de 3 à 12 ans. Rev Prat 2011 ;61(4):508-12.

48. Lorcerie B, Audia S, Samson M, Millière A, Falvo N, Leguy-Seguin V, et al. Démarche diagnostique devant une hyperferritinémie. La Revue de Médecine Interne. 2015 Aug;36(8):522-9.

49. Brouwer N, Van Pelt J. Validation and evaluation of eight commercially available point of care CRP methods. Clinica Chimica Acta 2015;439:195–201.

50. Eussen S, Alles M, Uijterschout L et al. Iron intake and status of children aged 6-36 months in Europe : a systematic review. Ann Nutr Metab 2005;66:80-92.

51. Sacri AS, Hercberg S, Vincelet C, Gouya L, Hebel P, Levy C ,et al. Prévalence et facteurs de risque de carence martiale chez le jeune enfant dans les pays industrialisés. Arch Pediatr 2016;23(1):20-22.

52. Tobie-Gueguen M-J. Recours aux urgences pédiatriques du CHRU de Brest. Analyse des comportements des usagers et de leur prise en charge. Axes d'amélioration. Human health and pathology. 2012.

53. Sacri AS, Gouya L, Vinatier C, Vincelet C, Hebel P, Levy C, et al. Quels sont les marqueurs validés pour le diagnostic de carence martiale en pédiatrie? Arch Pediatr 2016;23(1):17-19.

54. Jonker FA, Boele van Hensbroek M, Leenstra T, et al. Conventional and novel peripheral blood iron markers compared against bone marrow in Malawian children. J Clin Pathol 2014;67:717-23.

55. Zetterström R. Iron deficiency and iron deficiency anaemia during infancy and childhood. Acta Pædiatrica 2004;93(4):436–9.

TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAU 1 : RECOMMANDATION DES APPORTS JOURNALIERS EN FER 13
TABLEAU 2 : TENEUR EN FER DE DIVERS ALIMENTS SELON LA TABLE DE COMPOSITION NUTRITIONNELLE SUISSE 2004 [46] 24
TABLEAU 3 : SEUILS DEFINISSANT UNE CARENCE MARTIALE 39
TABLEAU 4 : LES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DE LA CARENCE MARTIALE 44
TABLEAU 5 : ETUDE DES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DU FER SELON LE SEXE 45
TABLEAU 6 : ETUDE DES MARQUEURS DIAGNOSTIQUES DU FER SELON LA CRP 46
TABLEAU 7 : ETUDE DES PATIENTS AYANT UNE FERRITINE SUPERIEURE A 100 µG/L 48
TABLEAU 8 : PREVALENCE DE L'ANEMIE 50
TABLEAU 9 : INFECTIONS ORL A REPETITION CHEZ LES PATIENTS ANEMIES 52
TABLEAU 10 : PRINCIPALES ETUDES RECENTES SUR LA PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE DU JEUNE ENFANT DANS LES PAYS INDUSTRIALISES[51] 54

FIGURE 1 : SCHEMA DU CYCLE DU FER 12
FIGURE 2 : ALGORITHME DU DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE DE LA CARENCE MARTIALE 29
FIGURE 3 : FLOW CHART DE L'ETUDE 36
FIGURE 4 : REPARTITION DE LA POPULATION EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE 37
FIGURE 5 : REPARTITION EN POURCENTAGE DES PATIENTS EN FONCTION DE LA CRP 37
FIGURE 6 : REPARTITION DE LA POPULATION ETUDIEE SUR NOTRE ALGORITHME 39
FIGURE 7 : PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE 40
FIGURE 8 : PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE SELON MODELE 40
FIGURE 9 : NOMBRE DE PATIENTS CARENCES SELON L'AGE 41
FIGURE 10 : PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE SELON L'AGE 41
FIGURE 11 : ETAT DE CARENCE EN FER SELON LE SEXE 42
FIGURE 12 : POURCENTAGE D'ENFANTS CARENCES SELON LE SEXE ET L'AGE 42
FIGURE 13 : POURCENTAGE DE PATIENTS AYANT UNE VALEUR ANORMALE DU MARQUEUR BIOLOGIQUE SELON L'AGE 44
FIGURE 14 : VARIATION DE LA FERRITINE ET DE LA CRP SELON LES PATIENTS 46
FIGURE 15 : VARIATION DE LA FERRITINE CHEZ LES PATIENTS CARENCES DIAGNOSTIQUES 47
FIGURE 16 : REPARTITION DES ANEMIES 50
FIGURE 17 : NOMBRE DE PATIENTS ANEMIES SELON L'AGE 51
FIGURE 18 : REPARTITION DES PATIENTS ANEMIES SELON LE SEXE ET L'AGE 51
FIGURE 19 : LUCKY IRON FISH 67

ANNEXES

Prévalence de la carence martiale pédiatrique et influence sur la susceptibilité aux infections ORL .

Cette étude a pour but d'évaluer le statut en fer des enfants et de rechercher une relation avec des infections ORL fréquentes. Les analyses seront faites à partir du prélèvement par ponction veineuse réalisé aux urgences. Vous serez recontactés si une carence en fer est retrouvée.

POPULATION : Tous les enfants se présentant aux urgences pédiatriques entre le 16 novembre 2015 et le 30 avril 2016 et bénéficiant d'un bilan sanguin par prélèvement veineux classique.

*Obligatoire

Initiale de l'enfant (prénom. nom): *

Votre réponse

Date de naissance de l'enfant :

JJ MM YYYY

/ / 2016

CHOIX DU PATIENT : *

- Refus de participer à l'étude
- Accepte de participer à l'étude

VOTRE STATUT : *

- Puéricultrice ou auxiliaire de puériculture
- Médecin ou interne

Pour les puéricultrices ou auxiliaires de puériculture:

Poids de naissance de l'enfant (en grammes):

Votre réponse

Terme de la naissance de l'enfant (en semaine d'aménorrhée):

Votre réponse

Origine ethnique: *

- Caucasienne
- Asiatique
- Africaine
- Autre

L'enfant a-t-il bénéficié d'un allaitement maternel? *

- OUI
- NON

Durée de l'allaitement maternel (en mois):

Votre réponse

ALIMENTATION

Si les parents ne s'en souviennent plus ne rien noter.

Age de début de la diversification alimentaire (en mois):

Votre réponse

Age de l'introduction du lait de vache (lait, yaourts, fromage) (en Mois):
(hors lait de croissance)

Votre réponse

Age de l'introduction de la viande rouge (en mois)
ne rien noter si les parents ne savent plus

Votre réponse

Avez- vous le carnet de santé? *

- OUI
- NON

COURBE DE CROISSANCE

La courbe de croissance est-elle faite? *
Si oui, faire une photocopie

- oui
- non

Pour le médecin, assistant ou interne:

L'enfant a-t-il été hospitalisé dans un service de néonatalogie? *

- oui
- non
- ne sait pas

Quelle était l'indication de l'hospitalisation en néonatalogie?

- [ ] HYPOTROPHIE
- [ ] PREMATURITE
- [ ] INFECTION
- [ ] ICTERE
- [ ] GEMELLARITE
- [ ] AUTRE

A-t-il des antécédents d'intolérance aux protéines de lait de vache ? *

- O oui
- O non
- O ne sait pas

Concernant les infections ORL à répétition, a-t-il eu : *
(selon les critères de la société française ORL)

- ☐ plus de 3 otites en six mois
- ☐ plus de 7 angines par an
- ☐ plus de 6 rhino-pharyngites par an après l'âge de trois ans
- ☐ plus de 3 sinusites sur six mois après l'âge de trois ans
- ☐ aucun

A-t-il des antécédents de pneumopathie? *

- O oui
- O non
- O ne sait pas

A-t-il des antécédents de géophagie (PICA)? *

- O oui
- O non
- O ne sait pas

A-t-il des antécédents de maladie inflammatoire? *

- O oui
- O non
- O ne sait pas

A-t-il des antécédents de maladie intestinale chronique ? *

- O oui
- O non
- O ne sait pas

A-t-il des antécédents familiaux de thalassémie? *

- O oui
- O non
- O ne sait pas