



N° d'ordre :  
N° de série :

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE ECHAHID HAMMA LAKHDAR D'EL-OUED  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET  
MOLECULAIRE

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Licence Académique

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

### THEME

*Contribution à l'étude biochimique de  
l'anémie ferriprive dans la région  
d'El oued*

Dirigé par:

BOUALI Nourredine

Présenté par :

-BEN ABDELKADER Khouloud

-BOUMELLA Amina

-CHEBAB Khayra

-SAADANI Asia

Année universitaire 2014/2015

## **Remerciement**

*«Avant toute chose, nous remercions DIEU qui a nous  
a donné la force, la volonté et le courage pour  
accomplir ce modeste travail »».*

*Nous remercions notre encadreur M<sup>R</sup> BOUALI Nourredine pour ces conseils  
et son aide.*

*Nous remercions tout le personnel du laboratoire de l'hôpital BACHIR BEN  
NASER. et spécialement le chef service Mr. MESTOR Ali pour tout le soutien,  
l'aide, la guidance durant la période d'étude.*

*Ainsi du l'hématologue Dr KHLIFI et Mr. BEN ATOUSE Mostapha pour leurs l  
informations et leur aide.*

*Nous tenons à remercier Mr .JOURNI Nourredine chef du service  
d'hématologie de l'hôpital BEN OMAR DJILANI pour son aide.*

*Nous remercions également toutes les personnes qui, ont participé à de près ou  
de loin à l'élaboration de ce mémoire.*

*Enfin, nous remercions nos amis et camarades de la promotion de 2012-  
2015 pour le temps passé ensemble, dans les meilleurs moments comme dans les  
pires.*



---

**SOMMAIRE**

INTRODUCTION GENERALE	
PREMIERE PARTIE: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
CHAPITRE I : Généralité sur le sang	
I-1-Définition de sang.....	05
I-2-Caractères généraux du sang et moelle osseuse.....	05
I-2-1-Le sang.....	05
I-2-2-Moelle osseuse.....	05
I-3-L'érythropoïèse.....	06-12
I-3-1-Définition de l'érythropoïèse.....	06
I-3-2-Les étapes de l'érythropoïèse.....	06
I-3-3-La morphologie de l'érythropoïèse.....	07
I-3-4-La cinétique de l'érythropoïèse.....	08
I-3-5-Régulation de l'érythropoïèse.....	09-12
I-3-5-L'érythropoïétine.....	09
I-3-5-2-Régulation de la synthèse d'érythropoïétine par les cellules rénale.....	10
I-3-5-3-Les autres hormones.....	10
I-3-5-4-Les facteurs de l'érythropoïèse.....	10
I-3-5-5-Prolongements cliniques.....	11
I-4-Tissus sanguine.....	12-16
I-4-1-Le plasma.....	12
I-4-2-Les éléments figurés du sang.....	12
I-4-2-1-Les globules rouges (ou érythrocytes).....	13
I-4-2-2-Les globules blancs (ou leucocytes).....	13
I-4-2-3-Plaquettes sanguines.....	14
I-5-L'hémoglobine.....	16-18
I-5-1-Définition de l'hémoglobine.....	16
I-5-2-Structure de l'hémoglobine.....	16
I-5-3-La synthèse de l'hémoglobine.....	17
I-5-4-La fonction de l'hémoglobine.....	17
I-5-5-Les anomalies de l'hémoglobine se répartissent en deux grands groupes.....	18
I-5-5-1-Les anomalies de structure de la protéine.....	18

I-5-5-2-Les anomalies de synthèse des chaînes de globine.....	18
CHAPITRE II: Le fer	
II-1-Distribution du fer dans l'organisme.....	20-21
II-1-1-Fer héminique.....	20
II-1-2-Fer non héminique.....	21
II-1-2-1-Forme de réserves.....	21
II-1-2-2-Formes de transport.....	21
II-2-Besoins et apports en fer.....	23-24
II-2-1- Besoins en fer.....	23
II-2-1-1-Femme enceinte et femme allaitante.....	23
II-2-1-2-Nourrisson.....	23
II-2-1-3-Enfant.....	24
II-2-1-4-Adolescent.....	24
II-2-2-Les apports.....	24
II-3-Métabolisme du fer.....	25-332
II-3-1-Absorption digestive du fer.....	25
II-3-1-1-Captation du fer de l'intestin par le pôle entérocytaire.....	26
II-3-1-2-Transporte vers la circulation sanguine au niveau du pôle basal et apical.....	27
II-3-1-3-Régulation de l'absorption du fer aux niveaux de l'entérocyte.....	28
II-3-2-Répartition et mouvement de fer dans l'organisme.....	29
II-3-2-1- Compartiment de transport.....	29
II-3-2-2-Compartiment fonctionnel.....	30
II-3-2-3- Compartiment de stockage.....	31
II-3-2-3-1-Un compartiment de stockage sous Formes de ferritine et hémosidérine.....	32
II-3-3-Fer et l'érythropoïèse.....	33
II-3-3-1-Réutilisation du fer érythrocytaire par les macrophages.....	34
CHAPITRE III-Physiopathologie d'anémie	
III-1-Définition de l'anémie.....	38-42
III-1-1- Définition de l'anémie en fonction de l'âge, du sexe et de l'état gestationnel.....	39
III-1-2- Définition de l'anémie en fonction de l'origine ethnique.....	41
III-1-3- Définition de l'anémie en fonction du tabagisme.....	42
III-1-4-Définition de l'anémie en fonction de l'altitude.....	42

III-2-Les différents types d'anémie .....	43-48
III-2-1- Anémie hypochrome normocytaire ou microcytaire.....	44
III-2-1-1- Carence en fer.....	45
III-2-1-2- Syndrome inflammatoire.....	46
III-2-1-3- Syndrome thalassémique.....	46
III-2-2-Anémie normochromenormocytaire ou macrocytaire.....	47
III-2-2-1- Carences en acide folique et en vitamine B12.....	47
III-2-2-2- Anomalies de l'hémoglobine.....	48
CHAPITRE IV : L'anémie ferriprive	
IV-1-Définition de l'anémie ferriprive.....	51
IV -2- Physiopathologie de l'anémie ferriprive.....	52
IV -3- Étiologie de l'anémie ferriprive.....	52-53
IV-3.1 Insuffisance d'apport de fer.....	52
IV-3.2 Accroissement des besoins en fer.....	53
IV-4-Les facteurs de risque de l'anémie ferriprive.....	53
IV-5 -Variétés cliniques.....	54-56
IV-5-1 - Anémie post-hémorragique chronique.....	54
IV-5-2 -Chlorose (ou anémie hypochrome de la puberté féminine).....	54
IV-5-3-Anémie dite « hypochrome essentielle » ou la chlorose tardive .....	54
IV-5-4- Anémie hypochrome de la grossesse.....	55
IV-5-5 -Anémie hypochrome du nourrisson.....	55
IV-5-6 -Anémie ferriprive des affections gastro-intestinales.....	56
IV-5-7- Anémie de l'ankylostomiase (ankylostome duodénale).....	56
IV-6- Symptômes cliniques.....	56-57
IV-6-1 –Anémie.....	56
IV-6-2 –Asidérose.....	56
IV-6-2-1- Signes digestifs.....	57
IV-6-2-2- Signes tégumentaires.....	57
IV-6-2-3 Autres signes.....	57
IV-7-Les stades de L'anémie ferriprive.....	58
IV-7-1-La simple déplétion des réserves tissulaire.....	58
IV-7-2- La déplétion des réserves s'accompagnant d'une déficience de l'érythropoïèse.....	58

IV-7-3- L'anémie ferriprive <i>stricto sensu</i> .....	58
IV-8- Diagnostic.....	58-59
IV-8-1- Analyses de laboratoire.....	60
IV-8-1-1-Examen hématologique.....	61
IV-8-1-1-1Mesures courantes.....	60
IV-8-1-1-2-Examen du frottis sanguin.....	61
IV-8-1-1-3- Taux de réticulocytes.....	61
IV-8-1-1-4-Résistance osmotique.....	61
IV-8-1-1-5-Globules blancs et plaquettes.....	61
IV-8-1-2- Examen de la moelle osseuse.....	61
IV-8-1-3 -Données métaboliques.....	61
IV-9- Traitement.....	62
IV-9-1 –Fer.....	62
IV-9-2- Traitement accessoire.....	62
IV-10- Surveillance du traitement martial.....	63
<b>DEUXIEMME PARTIE : PARTIE PRATIQUE</b>	
<b>CHAPITRE I: Matériel et méthode</b>	
I-1-Matériels biologique.....	66
I-2-Méthode.....	66
I-2-1-Test de FNS (Numération-Formule Sanguine).....	66
I-2-1-1 Technique.....	66
I-2-1-2- Les valeurs Normales d'un hémogramme.....	67
I-2-2-Test de Temps de prothrombine ou Temps de quick (Taux de prothrombine).....	67
I-2-2-1-Technique.....	67
I-2-2-2- Les valeurs normales du taux de prothrombine – INR.....	68
I-2-3- Test de ferritine.....	68
I-2-3-1-Technique.....	68
I-2-3-2-Valeurs normales de ferritine.....	68
I-2-4- Test de fer sérique.....	68
I-2-4-1-Technique.....	69
I-2-4-2-Valeurs normales du fer sérique.....	69
<b>CHAPITRE II : Résultats et discussion</b>	

1-Résultats.....	71
II-1-1-Répartition des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe masculin.....	72
II-1-2-Répartition des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe féminin.....	72
II-2-Discussion.....	72
Conclusion générale	
Référence bibliographique	
Annexes	
Résumé et mots clés	

## Liste de figure

Numéro	Titre	Page
01	Schéma simplifié les différentes étapes de l'érythropoïèse.	07
02	Les différents types d'érythroblaste.	08
03	Modèle de régulation de l'érythropoïèse par la cytokine.	09
04	Régulation endocrine de l'érythropoïèse.	10
05	Composition du plasma sanguin.	12
06	Aspects morphologiques des cellules sanguines.	12
07	Frottis sanguin montrant des plaquettes.	15
08	Ultrastructure d'une plaquette sanguine.	15
09	Structure de l'hémoglobine et l'hème.	17
10	L'absorption intestinale du fer.	27
11	Mécanismes de l'absorption digestive	28
12	Schéma de régulation du métabolisme du fer via HFE, RTf2, HJV et l'hepcidine	29
13	Schéma représente la captation cellulaire de fer lié à la transferrine fer	31
14	Schéma représentant le mécanisme de stockage de fer dans les cellules de foie.	32
15	Capture, transport et stockage du fer dans la cellule	33
16	Classification de l'anémie	44
17	Etiologie de l'anémie hypochrome normocytaire ou microcytaire	45
18	Etiologie de l'anémie normochrome normocytaire ou microcytaire	47
19	Algorithme diagnostique du déficit en fer devant une anémie microcytaire hypochrome	59
20	NB des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe masculin	71
21	NB des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe féminin	72

## Liste des tableaux

Numéro	Titre	Page
01	Tableau récapitulatif représente la répartition de fer dans l'organisme.	23
02	Teneur en fer (en mg) pour 100 g de produits comestibles courants.	25
03	Taux d'Hbchez le nouveau-né à la naissance.	39
04	Taux normal d'Hbselon l'OMS.	40
05	Taux d'Hbchez la femme enceinte selon le CDC.	41
06	Ajustement du taux d'hémoglobine chez les fumeurs selon le CDC.	42
07	Ajustement du taux d'hémoglobine en fonction de l'altitude.	43
08	Critères biologiques de diagnostic d'une carence en fer.	46
09	Diagnostic différentiel de l'anémie ferriprive.	60
10	Valeurs Normales d'un hémogramme.	67
11	Valeurs normales du taux de prothrombine – INR.	68
12	Valeurs normales du fer sérique.	69
13	NB des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe masculin.	71
14	NB des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe féminin.	72

## **Les abréviations**

- 2,3-DPG : Diphosphoglycérate.
- AND: Acide désoxyribonucléique.
- Arnm : Acide ribonucléique message.
- BCR : Récepteur de cellules B.
- BFU E: Unité de formation de rafale érythroïde.
- CCHM: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.
- CDC: Centers for disease control and prevention.
- CFU E: Unités formant des colonies érythroïde.
- CFU GEMM: Unité formant de colonies  
granulocyte/Erythrocyte/Megacaryocyte/Macrophage.
- CO : Monoxyde de carbone.
- CRM470:Proteinreferencematerial.
- CRP:Protéine C reactive.
- CS: Coefficient de saturation.
- CST:Computer Simulation Technology.
- CTF : Capacité total de fixation.
- DCYTB : Ferriéductase de la bordure en brosse entérocytaire duodéal cytochrome.
- DMT1: Transporteur membranire des cations divalents.
- EA: Erythroblasteacidophile.
- EB: Erythroblaste basophile.
- EDTA:Acideethylene diamine tetra-acétique.
- EP: Erythroblaste polychromatophile.
- EPO: Erythropoïétine.
- Fe-S: Fer-soufre.
- G/l : Gramme/litre.
- G-6-pdh: Glucose-6-phosphate déshydrogénase.
- GM CSF: Facteur de stimulation de colonégranocyte Macrophage.
- GR: Globule Rouge.
- H: Herat.
- Hb : Hémoglobine.
- Hbo<sub>2</sub>:Oxyhémoglobine.
- Hboarab:
- HCP1 : Héme carrier protein.
- HIF: Hypoxia Inducible Factor

HIF: Hypoxie inductible factor.  
HLA: Antigènes des leucocytes humains.  
HO : Hème oxygénase.  
HP : Haptoglobine.  
Ht : Hématocrite.  
I C :L'indice de coloration.  
I M.:Injection intramusculaire.  
IEF : Isoélectrofocalisation.  
INNTA : Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire.  
INR : International Normalized Ratio.  
IRE :Iron responsive elements.  
IRP : Protéines régulation du fer.  
L: Liver.  
ME : Microscope électronique.  
Mg: Milligramme.  
NADPH : Nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate.  
NFS : Numération-Formule Sanguine  
NRAMP: Naturalassociated macrophage proteine.  
OMS : Organisation Mondiale de la Sante.  
Pg : Picogramme  
PH :Potentiel hydrogène.  
PM : Poids Moléculaire.  
RTF : Récepteur à la transferrine.  
RTFS: Récepteur à la transferrine soluble.  
SRH : Système réticulohistiocytaire.  
STEAP: Pour six transmembranaire epithelialantigen of the prostate.  
SU: Sous unité.  
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine.  
TF: Transferrine.  
VGM : Volume Globulaire Moyen.  
Mmol/l:Micro-mol/litre.



*Introduction*

*Générale*

## **Introduction générale**

L'anémie constitue un vaste problème de santé publique associée à un risque accru de morbidité et de mortalité, surtout pour les femmes enceintes et les jeunes enfants. Il s'agit d'une maladie aux causes multiples, à la fois nutritionnelles (carences en vitamines et en minéraux) et non nutritionnelles (infections), qui surviennent fréquemment en parallèle.

L'anémie se caractérise par une diminution de l'hémoglobine dans les globules rouges. On parle d'anémie si le taux d'hémoglobine est inférieur à 13 g/dl chez l'homme adulte et inférieur à 12 g/dL chez la femme et chez l'enfant. (YAMEOGO, 2009). Ces valeurs limitent considérées comme normales et fixées par L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et certains experts de centres de référence comme les « Centres pour le contrôle et la prévention des maladies ». Ces seuils prennent en considération l'âge, le sexe, l'état gestationnel, l'appartenance ethnique, le tabagisme et l'altitude. (KOURA, 2012)

La carence en fer (90 % des cas d'anémie) est la plus importante de toutes les carences en micronutriments, elle touche plus de 2,15 milliards de personnes à travers le monde. L'anémie ferriprive est la déficience en micronutriment et même, plus globalement, la déficience nutritionnelle la plus répandue dans le monde. Il existe trois stades selon l'importance de la déficience en fer : la simple déplétion des réserves tissulaires, caractérisée par une baisse isolée de la ferritinémie, inférieure à 12 µg/L, sans déficit de l'érythropoïèse. Cependant, lorsque ces réserves sont épuisées et que les tissus commencent à manquer de fer, la situation conduit à une déficience. Les effets négatifs pour les individus déficients en fer, mais qui ne souffrent pas directement d'anémie, incluent une altération des capacités cognitives, une diminution de la capacité physique, et une baisse de l'immunité. Il y a donc des conséquences délétères à la carence en fer avant même que l'anémie ferriprive n'apparaisse; la déplétion des réserves s'accompagnant d'une déficience de l'érythropoïèse. À l'hypoferritinémie s'associe une baisse de la sidérémie et de la saturation de la transferrine. À ce stade, plusieurs paramètres érythrocytaires sont anormaux : une diminution du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCHM), avec une augmentation du taux de protoporphyrine érythrocytaire et une diminution du taux de ferritine érythrocytaire, (HERCBERG, 1985) le dernier stade est l'anémie ferriprive, caractérisée par une diminution du taux d'hémoglobine. La carence martiale est de loin la cause la plus fréquente d'anémie microcytaire hypochrome sidéropénique. La

sidéropénie peut relever d'une insuffisance d'apport, d'une malabsorption digestive ou de pertes excessives, notamment hémorragiques, le plus souvent répétées et distillantes. (LOZOFF, 1991)

L'objectif de notre travail est d'étudier la répartition de la maladie selon les critères sexe, âge. Dans la région d'El oued. Pour cela nous avons opté à une partie théorique qui regroupe des généralités sur le sang, le fer puis la présentation de la maladie, et une partie expérimentale dont la quelles, Nous avons présenté les résultats obtenus durant notre période de stage.

A decorative floral illustration in black and white, featuring intricate scrollwork and leaves. The illustration is positioned on the left side of the page, extending from the top to the bottom. The text is centered on the right side of the page.

***PARTIE***  
***THÉORIQUE***



***CHAPITRE I***

***Généralité Sur Le***

***Sang***

## **CHAPITRE I : Généralité sur le sang**

### **1 -Définition du sang**

Le sang est un liquide rouge, opaque, de saveur légèrement salée, visqueux, d'une densité légèrement supérieure à celle de l'eau (entre 1,055 et 1,065). Il présente une réaction basique son pH est compris entre 7,33 et 7,45 (avec une valeur moyenne comprise entre 7,39 et 7,41). Le volume sanguin total correspond entre 5 et 6 litres et représente le treizième du poids d'un individu. Sa température normale varie entre 36,7°C et 37,3°C. Le sang se compose d'une partie liquide, le plasma et d'une autre partie formée de particules, les globules rouges ou hématies, les globules blancs ou leucocytes et les plaquettes sanguines. Le plasma représente 58% de la masse sanguine totale et l'hématocrite (les globules et plaquettes) 42%. (AUZOU, 1997).

### **2- Caractères généraux du sang et moelle osseuse**

#### **2-1- Le sang**

Le sang est un liquide organique; de la composition complexe et relativement stable, propulsé par le cœur en circuit fermé à travers les artères, les capillaires et les veines. Le sang considéré du point de vue histologique comme un tissu (tissu sanguin) (bien qu'il soit liquide et que ses éléments figurés ne présentent pas l'homogénéité de structure propre au tissu) et du point de vue physiologique comme un organe. (BARROUTA et BEHOUE, 2001)

Le corps contient 4 à 5 litres de sang (environ 75 cm<sup>2</sup>/kg de masse corporelle), un litre de sang d'adulte est composé de 450 cm<sup>3</sup> de globule rouge et de 550 cm<sup>3</sup> de plasma et à une densité de 1,05. Le sang est légèrement alcalin : potentiel hydrogène (pH) = 7,40. Tous les ions (Na, K, Ca, Cl, etc.) peuvent se doser dans le sang (leurs perturbations peuvent créer des troubles très graves). Sa viscosité est égale à 4 pour le sang total (celle de l'eau étant égale à 1 et celle du plasma étant de 1,70) sa pression osmotique est de 6,7 atm ( $\Delta = 0,56^0$ ). (BARROUTA et BEHOUE, 2001)

#### **2-2- moelle osseuse**

La moelle osseuse est située dans le canal médullaire de la diaphyse des os longs, entre les lamelles osseuses des épiphyses de ces os, ou entre celles du tissu spongieux des os courts et des os plats (AUZOU, 1997). Chez les nouveau-nés, la moelle de tous les os est active. Au moment où une personne atteint l'âge adulte, la moelle des os des mains, des pieds, des bras et des jambes n'est plus active. Le os de la colonne vertébrale (vertèbres), des hanches et des épaules. Les côtes, les ternum et le crane contiennent de la moelle qui produit des cellules sanguines chez les adultes. Le sang circule dans la moelle osseuse et entraîne les

globules rouges, les globules blancs et les plaquettes formés dans tout l'organisme. (BARROUTA et BEHOUEOU, 2001)

### **3-L'érythropoïèse**

#### **3-1-Définition de L'érythropoïèse**

L'érythropoïèse est un processus complexe qui aboutit à la formation de 100 milliards de globules rouges/jour. Elle a lieu chez l'adulte dans la moelle osseuse. Elle est finement régulée pour permettre d'adapter la production aux besoins en oxygène des tissus périphériques. La production doit être constante et suffisante. Cependant, elle ne doit pas être excessive comme dans les polyglobulies où elle aboutit à une augmentation du nombre des globules rouges qui augmente la viscosité sanguine diminuant la perfusion périphérique et pouvant ainsi provoquer des thromboses. Dans certaines pathologies, cet équilibre est rompu. (GREGORY et EAVES, 1978).

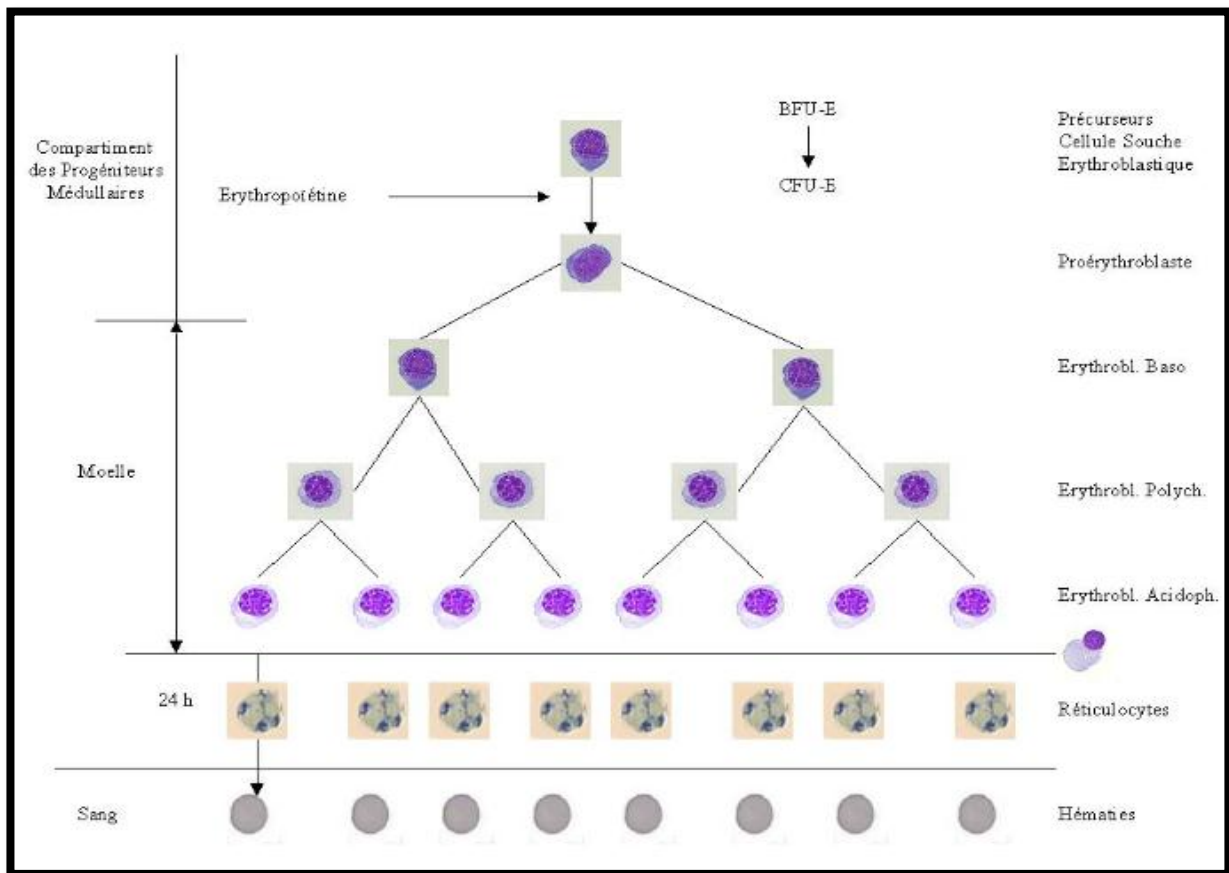
#### **3-2-Les étapes de l'érythropoïèse**

L'érythropoïèse est l'ensemble des phénomènes aboutissant à la formation des globules rouges, assurent le maintien de leur nombre et du taux d'hémoglobine dans les limites physiologiques très étroites, compensent l'hémolyse normale. (BACHIR et *al.*, 1989). L'étude de la cinétique d'érythropoïèse a été réalisée grâce à des isotopes radioactifs : thymidine tritiée, glycine marquée au carbone 14 et fer<sup>59</sup>. (BARROUTA et BEHOUEOU, 2001)

On distingue une série de stades bien déterminés : le proérythroblaste (la cellule la plus jeune), l'érythroblaste basophile I/II (EB), l'érythroblaste acidophile (EA), l'érythroblaste polychromatophile I/II (EP). (Figure 01) (MAROLLA et *al.*, 2008)

Une cellule souche de la lignée érythroblastique donne 16 érythroblastes acidophiles et après expulsion du noyau de cet érythroblaste qui constitue 8 à 35 % des cellules de la moelle osseuse devient un réticulocyte. Dans les cellules de compartiment de multiplication (proérythroblaste érythroblaste polychromatophile) débute la synthèse de l'hémoglobine qui s'accumule dans le cytoplasme de l'érythroblaste. (MAROLLA et *al.*, 2008).

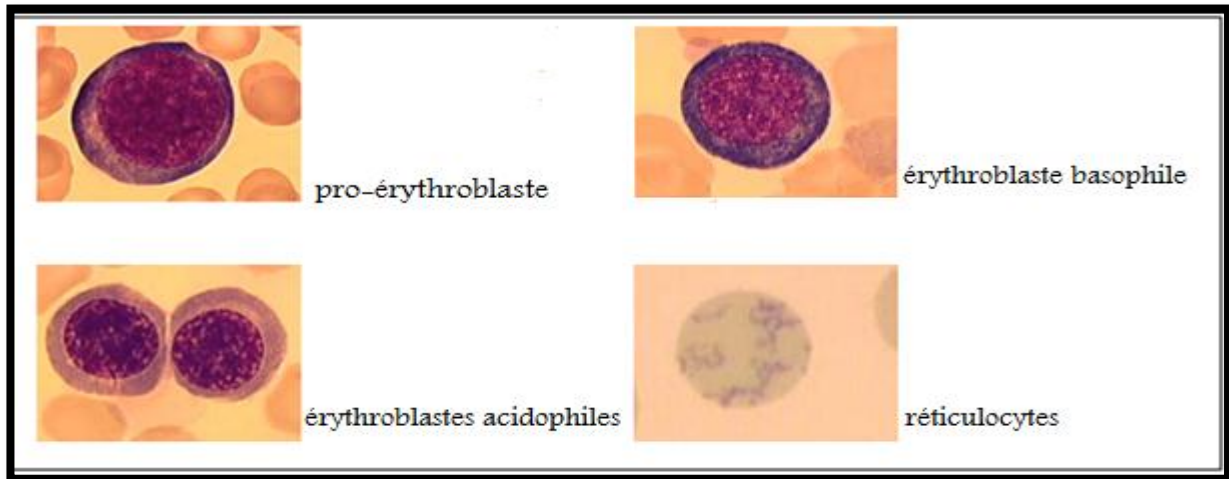
Cette synthèse se produit dans les cellules du compartiment de maturation (érythroblaste acidophile réticulocyte). Il existe une synthèse résiduelle dans les réticulocytes du sang. (MAROLLA et *al.*, 2008).



**Figure 01** : schéma simplifié les différentes étapes de l'érythropoïèse. (MAROLLA et *al.*, 2008)

### 3-3-La morphologie de l'érythropoïèse

Les précurseurs érythroïdes morphologiquement reconnaissables se nomment proérythroblastes et érythroblastes. Ils s'étudient sur frottis de moelle osseuse colorés au May Grunwald Giemsa. Les proérythroblastes et les érythroblastes sont des éléments nucléés. De forme ronde, munis d'un noyau dont les contours sont concentriques avec les contours cytoplasmiques, les précurseurs quatre ont des types de précurseurs érythroblastiques nommés successivement proérythroblaste, érythroblaste basophile, érythroblaste polychromatophile et érythroblaste acidophile (Figure 02). Au fur et à mesure que s'effectue la maturation vers l'érythrocyte, la taille cellulaire diminue, les nucléoles disparaissent, la basophilie s'atténue, le rapport nucléo-cytoplasmique diminue, la chromatine se condense et il apparaît une acidophile cytoplasmique (liée à l'apparition de l'hémoglobine dans le cytoplasme). Dans l'érythroblaste acidophile, le noyau possède une chromatine pycnotique inactive. Ce noyau est expulsé et la nouvelle cellule anuclée se nomme réticulocyte. Ce réticulocyte n'est pas distinguable d'une hématie au May Grunwald Giemsa. (ELAINE et MARIE, 2008)



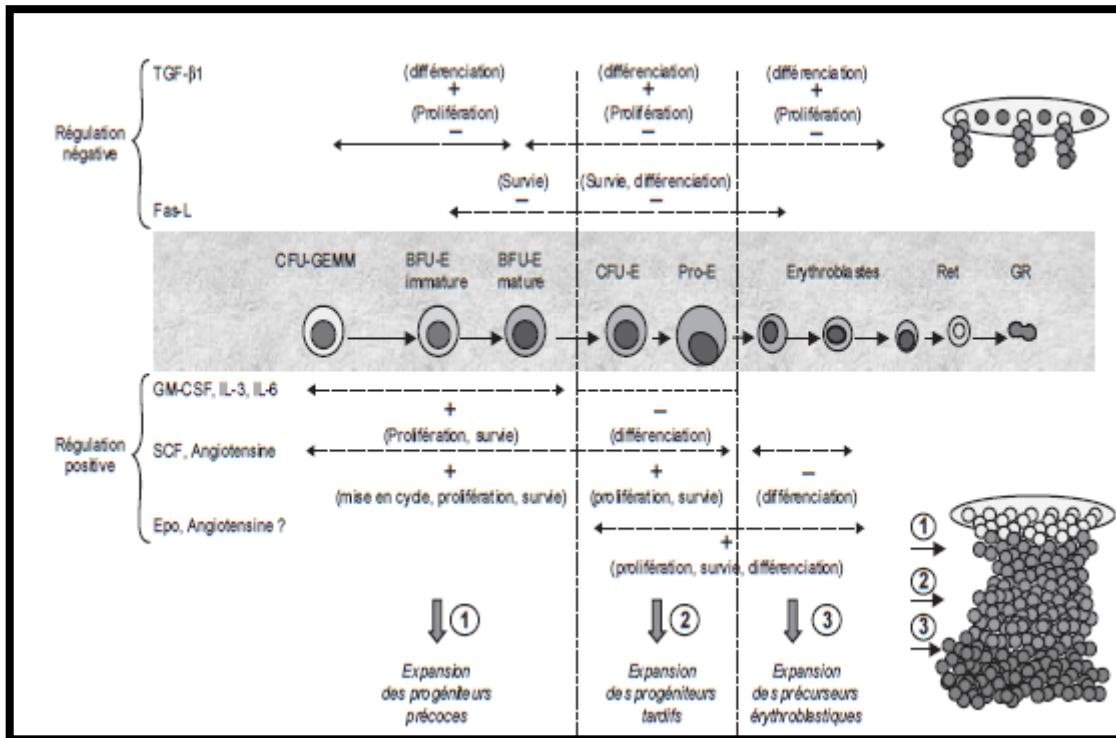
**Figure 02** : les différents types d'érythroblaste. (ELAINE et MARIE, 2008).

### 3-4- La Cinétique de l'érythropoïèse

La cinétique de l'érythropoïèse débute avec le passage en cycle de cellules souches totipotentes quiescentes grâce à l'intervention de facteurs de croissance. Les cellules souches érythroïdes sont d'abord des cellules pluripotentes myéloïdes nommées CFU GEMM (unité formant de colonies Granulocyte/Erythrocyte/Megacaryocyte/ Macrophage) puis elles perdent les potentialités mégacaryocytaires et granulocytaires pour devenir des cellules unipotentes engagées de façon irréversible vers la lignée érythroïde: les BFU E (unité de formation de rafale-érythroïde) et les CFUE (unités formant des colonies érythroïdes), Les plus mûrit (Figure 03). La prolifération - différenciation des BFU E est sous la dépendance de l'Interleukine 3 et du GM CSF (facteur de stimulation de colonégranulocyte Macrophage). La prolifération - différenciation des CFU E est sous la dépendance de l'érythropoïétine (EPO). (KOURY et BONDURANT, 1990).

Ces cellules souches érythroïdes, comme toutes les cellules souches hématopoïétiques, sont peu nombreuses et non identifiables sur un étalement de moelle osseuse. Elles donnent naissance aux premières cellules reconnaissables de la lignée, les proérythroblastes. Les BFU E aboutissent à la formation terminale d'hématies en 10 à 20 jours, les CFU E en 5 à 8 jours. Un Proérythroblaste, à la suite de 4 mitoses, donne en moyenne 16 hématies. L'érythroblaste acidophile qui expulse son noyau devient un réticulocyte. Le réticulocyte néoformé reste 48 heures dans la moelle osseuse puis traverse les sinusoides médullaires, se retrouve dans le sang périphérique où il perd ses ribosomes en moins de 48 heures pour devenir une hématie mature. La synthèse d'hématies est continue et harmonieuse, elle est estimée à 200 milliards par jour, elle permet le maintien des normes physiologiques (4 à 5.10<sup>12</sup> /l chez la femme, 5 à 6.10 et 12/l chez l'homme). La cinétique de l'érythropoïèse est étudiée par cytologie et

histologie (compartiment de multiplication et de maturation), par méthodes isotopiques (cinétique du fer) et par cultures des progénitures érythroïdes (cellules souches). (KOURY et BONDURANT, 1990 ; MAROLLA *et al.*, 2008).

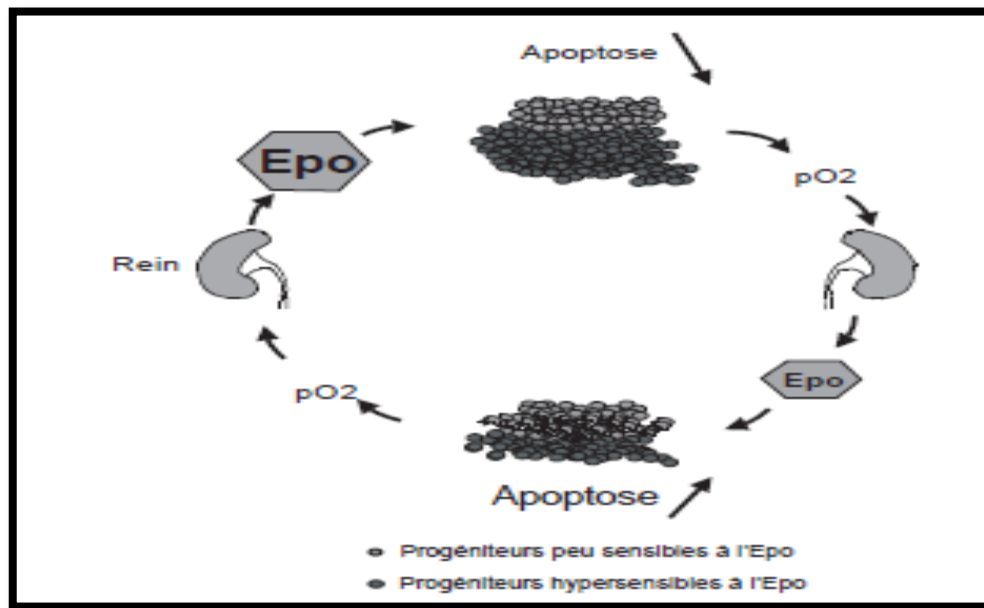


**Figure 03:** Modèle de régulation de l'érythropoïèse par la cytokine. (KOURY et BONDURANT, 1990)

### 3-5-régulation de l'érythropoïèse

#### 3-5-1-Érythropoïétine

L'érythropoïétine est le facteur régulateur principal de l'érythropoïèse. Celle-ci est produite par le rein et va agir au niveau de la moelle osseuse pour stimuler la production des globules rouges. Cette production de globules rouges va apporter de l'oxygène dans les cellules rénales qui vont alors diminuer leur synthèse d'érythropoïétine, ce qui aura pour conséquence la diminution en retour de la production de globules rouges. Il existe donc à ce niveau une véritable régulation endocrine, le rein étant la glande productrice et la moelle osseuse l'organe cible (Figure 04). Ainsi physiologiquement on a pu retrouver une parfaite corrélation entre le taux d'hémoglobine et le taux d'érythropoïétine. Pour une hémoglobine normale aux alentours de 12 g/dl, le taux d'érythropoïétine circulante est d'environ 20 unités/l. Ce taux va augmenter en fonction de la baisse du taux d'hémoglobine pour atteindre environ 200 unités/l, lorsque l'hémoglobine atteint 7 g/dl. Cette production est altérée de façon significative au cours de nombreuses pathologies à l'origine d'une anémie. (MAXWELL, 1993)



**Figure 04 :** Régulation endocrine de l'érythropoïèse. (MAXWELL, 1993)

### 3-5-2 – Régulation de la synthèse d'érythropoïétine par les cellules rénale

L'Epo est donc une hormone circulante qui gouverne la production de globules rouges. En réponse à l'anémie ou l'hypoxie, les taux circulants peuvent augmenter jusqu'à 1 000 fois. La régulation de la production d'Epo est donc cruciale. De nombreux travaux ont contribué à montrer que le rein était le principal lieu de production de l'Epo chez l'adulte. L'absence de réponse à l'anémie chez le sujet néphrectomie en est la preuve par excellence. En plus du rein, le foie est capable de produire de l'Epo chez l'adulte, les cellules impliquées étant les hépatocytes et les cellules d'Ilot. Les mécanismes responsables de la sensibilité des cellules à L'hypoxie commencent à être mieux compris. Une somme considérable de travaux ces dernières années a établi un rôle majeur pour les facteurs de transcription HIF (Hypoxie Inductible Factor) dans cette fonction. (MAXWELLet *al.*, 1997; MAXWELLet *al.*, 1993)

### 3-5-3-Les autres hormones

Il ya d'autres hormones jouent un rôle dans la régulation de érythropoïèse : les plus importantes sont les antigènes utilisés en thérapeutique à dose massives dans les insuffisances médullaires, les hormones thyroïdiens et glucocorticoïdes ont également un rôle stimulateur mineure de l'érythropoïèse. (BARROUTA et BEHOYOU, 2001)

### 3-5-4-Les facteurs de l'érythropoïèse

Pour une érythropoïèse normale : multiplication et maturation des globules rouges; certains matériaux sot nécessaires talques protéines, vitamine B12, acide folique, fer. Il existe autres facteurs : vitamineB6, vitamine C, vitamine B2, vitamine F et les Oglgio éléments (cuivre, cobalt), zinc. (BARROUTA et BEHOYOU, 2001)

-Le fer : est un facteur oxygéné nécessaire à l'érythropoïèse, c'est le principal constituant de l'hémoglobine tenant une place impotente dans les phénomènes respiratoires. (BARROUTA, BEHOUEOU, 2001)

-Vitamine B12-acide folique :il intervient dans la multiplication cellulaire, plus précisément dans la synthèse de l'acide thymidilique ; ils ont une action directe sur la méthylation de l'uracile et thymidine. (BARROUTA et BEHOUEOU, 2001)

### 3-5-5-Prolongements cliniques

L'érythropénie est un déficit en GR. Elle est due à :

**A**-Un manque de production (= carence arégénérative), lié à une carence en EPO (insuffisance rénale par exemple) ou en Vit B12 / Folates. (CAZZOLA et *al.*, 1997).

**B**-L'hémolyse tissulaire = dégradation accrue des GR notamment par les macrophages spléniques et les macrophages hépatiques (= cellules de Kupfer).

Il s'agit alors d'une carence régénérative : les GR circulants meurent trop précocement, la moelle osseuse n'arrive pas à compenser les pertes malgré une augmentation de production différentes anomalies sont à l'origine de l'hémolyse tissulaire.(CAZZOLA et *al.*, 1997).

**C**-Anomalies corpusculaires congénitales :

**C-1**-de la membrane GR (normalement en disque biconcave):

-sphérocytose (GR en sphère), elliptocytose (GR en ellipse).

**C-2**-enzymatique énergétique:

- G6PDH (Glucose-6-Phosphate déshydrogénase) favisme.

- Pyruvate kinase, glutathion synthétase.

**C-3**-de l'Hb :

- globine hémoglobinopathies : drépanocytose, thalassémies.

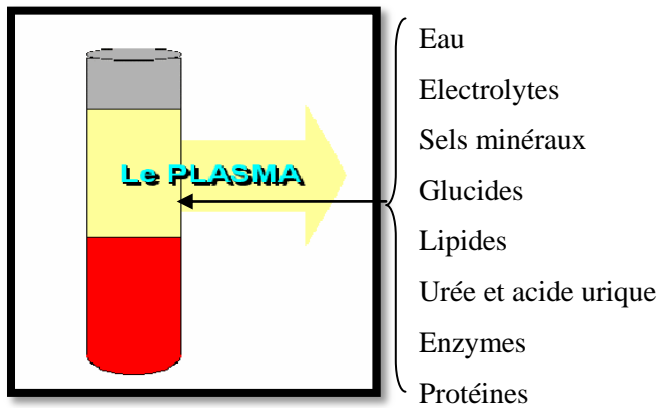
- hème porphyries, carence martiale (CAZZOLA et *al.*, 1997).

**D**-Anomalies extra corpusculaires acquises: infections parasitaires (paludisme) immunologique = anémie hémolytique auto-immune).(CAZZOLA et *al.*, 1997).

## 4-Tissus sanguines

### 4-1-Le plasma

Le plasma représente environ 54 % du volume sanguin (Figure 05).



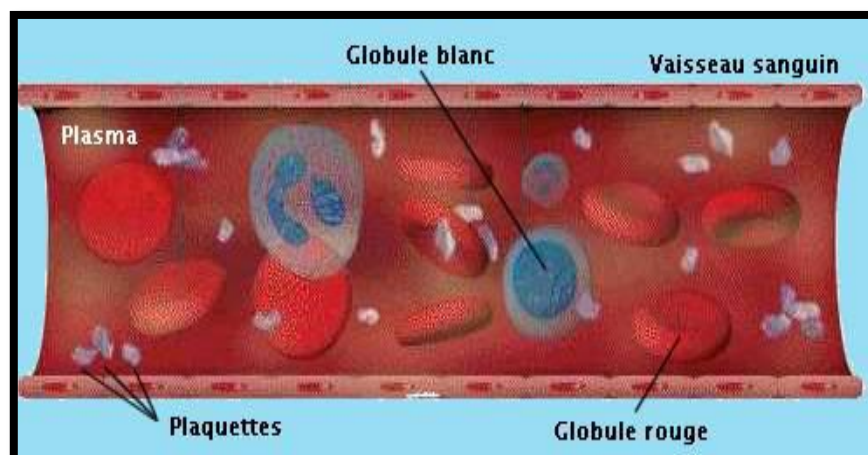
**Figure 05 :** Composition du plasma sanguin.(ELAINE et MARIE, 2008)

Le plasma est une solution aqueuse de substances organiques et inorganiques. Ses constituants fonctionnels sont essentiellement des protéines (de transport, de défense, facteurs de coagulation, enzymes, etc). (ELAINE et MARIE, 2008)

On y trouve des éléments nutritifs (glucose, acides aminés, acides gras, ...), des produits de déchets du métabolisme cellulaire (urée, acide urique, bilirubine,...) des éléments minéraux (ions et oligo-éléments) et des hormones. (ELAINE et MARIE, 2008)

### 4-2-Les éléments figurés du sang

Seuls les globules rouges et les plaquettes sont des cellules sanguines proprement dites. Les globules blancs utilisent le sang comme moyen de transport depuis la moelle osseuse, où ils sont produits, vers les tissus, où ils exercent leurs fonctions. (ELAINE et MARIE, 2008)



**Figure 06 :** Aspects morphologiques des cellules sanguines. (ELAINE et MARIE, 2008)

#### 4-2-1-Les globules rouges (ou érythrocytes)

Encore appelés hématies, ils doivent leur couleur rouge à la présence d'un pigment, l'hémoglobine. Chez l'homme, elles ont l'aspect de petites lentilles biconcaves de 7  $\mu\text{m}$  de diamètre et 2  $\mu\text{m}$  d'épaisseur. Elles sont très élastiques et peuvent changer de forme, ce qui leur permet de traverser la paroi des capillaires ou des vaisseaux. Chez l'adulte normal, il y a entre 4,5 et 5,5 millions d'hématies par millimètre cube de sang soit au total environ 25 000 milliards d'hématies dans le sang.(ZOFFRAN, 1997)

Les hématies se composent d'une grande quantité d'eau (entre 65% et 70%), d'éléments minéraux (notamment d'ions potassium et d'ions chlore), et d'une substance organique qui représente environ 27% de la masse totale: l'hémoglobine. Cette protéine complexe (masse moléculaire 68 000) a la remarquable propriété de pouvoir fixer l'oxygène.(ZOFFRAN, 1997)

On distingue deux sortes d'hémoglobine: l'hémoglobine non oxygénée (hémoglobine réduite) notée Hb et l'hémoglobine oxygénée ou oxyhémoglobine, notée HbO<sub>2</sub>. La teneur du sang en hémoglobine est de 15 grammes pour 100 millilitres. L'hémoglobine absorbe l'oxygène au niveau des poumons et le gaz carbonique au niveau des tissus. Les liaisons de l'hémoglobine avec l'oxygène dans les alvéoles pulmonaires et, l'ayant transporté à la périphérie du corps, le libèrent facilement dans les tissus. Puis ils peuvent fixer le gaz carbonique pour le transporter aux poumons qui le libéreront par la respiration. Les globules rouges, tout au long de leur existence qui dure trois semaines, font ainsi la navette entre les poumons et les tissus.(ZOFFRAN, 1997)

Ils sont fabriqués par la moelle des os (et dans une moindre mesure dans le foie et le rate) et sont ensuite détruits par la rate. Leurs déchets sont phagocytés et éliminés par globules blancs. (ZOFFRAN, 1997)

#### **4-2-2-Les globules blancs (ou leucocytes)**

Sont des éléments cellulaires irréguliers, brillants et d'un diamètre supérieur à celui des hématies (8 à 9 $\mu\text{m}$ ). Ils sont peu nombreux (de 6000 à 8000 par millimètre cube de sang).(ZOFFRAN, 1997)

Ce sont, comme les globules rouges, de vraies cellules au point que l'on peut considérer que le sang est un "tissu liquide". A l'inverse cependant des hématies, les globules blancs possèdent un ou plusieurs noyaux. C'est d'ailleurs en fonction de cette caractéristique qu'on différencie les globules blancs. On reconnaît les mononucléaires et les polynucléaires.(ZOFFRAN, 1997)

Les mononucléaires se divisent à leur tour en lymphocytes (qui jouent un rôle très important dans l'immunité). sorte de petites cellules fortement colorées (20 % à 35%), et en monocytes, plus volumineux.(ZOFFRAN, 1997)

**a-**Les polynucléaires ont un noyau divisé en deux ou trois parties (d'où leur nom). Ils sont également appelés granulocytes car ils portent, dans le cytoplasme qui entoure leur noyau, des granulations qui prennent dans les préparations microscopiques des colorations spécifiques. On distingue ainsi :

- Les acidophiles ou éosinophiles qui captent les colorants acides et notamment l'éosine (entre 1% et 4% des globules blancs);
- Les basophiles qui se colorent avec les couleurs basiques (entre 0.5% et 1%);
- Les neutrophiles qui n'ont pas d'affinité particulière pour telle ou telle couleur (60% et 70%).
- les granulocytes sont des microphages. Leur rôle est d'englober puis de digérer les corps étrangers qui infectent l'organisme et plus particulièrement les bactéries. Pour accomplir cette mission, ils sont capables de se déformer, pour traverser les parois des vaisseaux et s'infiltrer dans le tissu conjonctif, et sont animés d'un mouvement amiboïde (semblable à celui des amibes, animaux unicellulaires). Les granulocytes sont, comme les hématies, produits par la moelle. (ZOFFRAN, 1997)

**b-**Les monocytes (de 4% à 8%) ont un noyau unique, ne présentent pas de granulation et sont de grande taille. Leur principale fonction est la phagocytose des grosses particules, corps étrangers et cellules détruites. Ils peuvent se transformer en macrophages très différenciés. Ils sont formés dans la trame des ganglions lymphatiques.(ZOFFRAN, 1997)

**c-**Les lymphocytes (de 20% à 40%) sont également formés dans les organes lymphoïdes (ganglion, amygdales, rate, appendice, etc.), mais constituent une lignée à part. Il en existe deux populations: les lymphocytes B, à vie courte qui interviennent dans les systèmes d'immunité humorale, et les lymphocytes T, qui après être passés dans le thymus acquièrent une immuno-compétence qui leur permet de conserver la mémoire d'un contact avec un antigène donné et qui jouent de ce fait un rôle primordial dans le processus de l'immunité. (ZOFFRAN, 1997)

#### **4-2-3-Plaquettes sanguines**

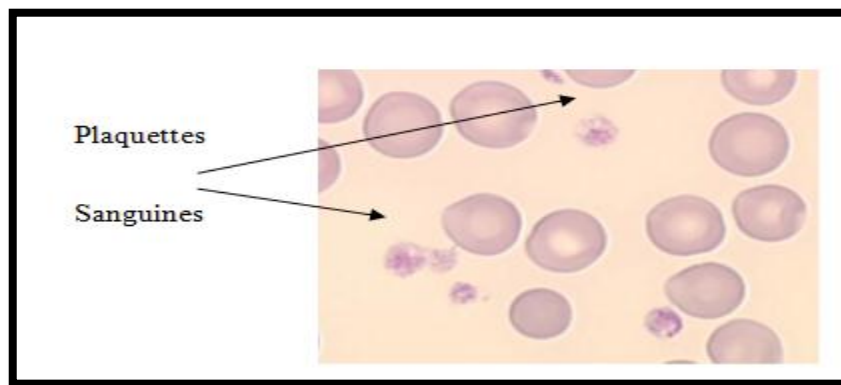
Les plaquettes sanguines ou thrombocytes, sont de petits éléments anucléés provenant de la fragmentation du cytoplasme des mégacaryocytes, cellules géantes de la moelle hématopoïétique.(Figure 07)(ELAINE et MARIE, 2008)

Les plaquettes naissent dans la moelle osseuse à partir de précurseurs de très grande taille qui évoluent en plusieurs stades successifs de maturation (cellule-souche

→ mégacaryoblastes → mégacaryocytes basophiles → mégacaryocytes granuleux → mégacaryocytes thrombocytogènes → plaquettes). Ces précurseurs se divisent jusqu'au stade mégacaryocyte basophile inclus. Les thrombocytes représentent des lambeaux cytoplasmiques provenant du stade mégacaryocytaire ultime. Chaque mégacaryocyte libère entre 3 à 4000 plaquettes. (ELAINE et MARIE, 2008)

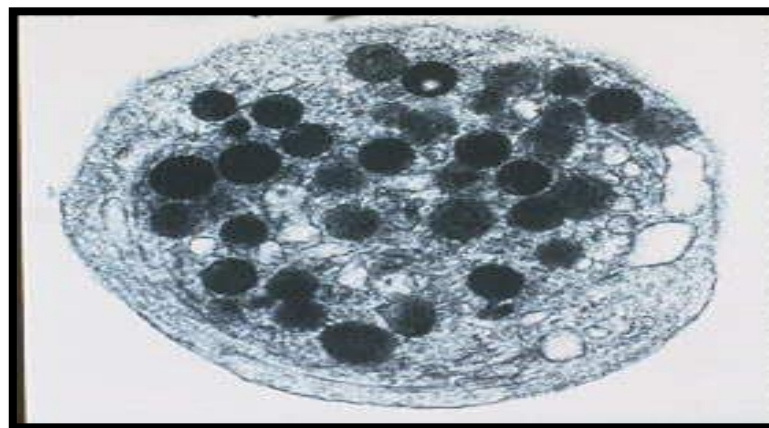
Leur nombre est de 150000 à 300000 par  $\text{mm}^3$ . Ils jouent un rôle primordial dans l'hémostase (l'arrêt de l'hémorragie) en formant le clou plaquettaire. (ELAINE et MARIE, 2008)

Dans un frottis, les plaquettes ont l'aspect de petits corpuscules rond ou ovales. Leur diamètre est compris entre 2 et 4  $\mu\text{m}$  et leur épaisseur entre 0.5 et 1  $\mu\text{m}$ . Leur cytoplasme basophile, contient des grains ronds et denses (Figure7). (ELAINE et MARIE, 2008)



**Figure 07 :** Frottis sanguin montrant des plaquettes. (ELAINE et MARIE, 2008)

En ME (Microscopie Electronique), les plaquettes ont la forme de petits disques biconvexes, ronds ou ovales. Le cytoplasme contient des grains denses d'environ 300 nm, délimités par une membrane. La plupart des grains contiennent des activateurs de l'hémostase (Figure8). (ELAINE et MARIE, 2008)



**Figure 08:** Ultrastructure d'une plaquette sanguine. (ELAINE et MARIE, 2008)

## 5-l'hémoglobine

### 5-1-Définition de l'hémoglobine:

L'hémoglobine est constituée de 4 molécules l'hème et de 4 molécules protéiques (la globine) Chez l'adulte 2 chaînes  $\alpha$  et 2  $\beta$  constituent hémoglobine A ( $\alpha_2 \beta_2$ ) et PM 64450. (BRETON-GORIUS et al., 1992)

L'hémoglobine appartient à la famille des pigments respiratoires qui sont des macromolécules protéiques fixant réversiblement l'oxygène et qui se sont développées aussi bien chez les vertébrés que chez les invertébrés. Outre son rôle principal dans le transport de l'oxygène des poumons aux tissus, l'hémoglobine est impliquée dans l'élimination du gaz carbonique et maintien du pH intra-érythrocytaire. (BRETON-GORIUS et al., 1992)

### 5-2- Structure de l'hémoglobine

L'hémoglobine humaine comporte une partie protéique : les chaînes de globine, au nombre de quatre et identiques deux à deux (deux chaînes de type  $\alpha$  et deux chaînes de type  $\beta$ ), unies par des liaisons non covalentes et une partie non protéique : l'hème. (BERNARD et al., 1998).

Dans la structure tétraédrique, les dimères sont disposés de telle sorte que la sous-unité  $\alpha_1$  soit en contact avec la sous-unité  $\beta_2$  et  $\alpha_2$  de  $\beta_1$  (Figure 9). (BERNARD et al., 1998).

Le contact est rigide entre les sous-unités d'un même dimère ( $\alpha_1\beta_1$  ou  $\alpha_2\beta_2$ ). Le contact entre les chaînes  $\beta$ , au niveau de la cavité centrale, est établi par l'intermédiaire d'une molécule de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) et stabilise la configuration désoxygénée. Lors de la transition de l'état désoxygéné, le 2,3-DPG est expulsé de la cavité centrale. (BRETON-GORIUS et al., 1992)

Les sous-unités protéiques ont une surface externe, en contact avec le milieu aqueux ambiant, constituée de résidus hydrophiles alors que les régions internes comprennent des résidus hydrophobes qui, en échangeant un très grand nombre de liaisons de faible énergie, stabilisent l'édifice moléculaire. Les hélices constituant chaque sous-unité de globine sont désignées par une lettre de A à H. (BRETON-GORIUS et al., 1992)

La molécule d'hème est logée dans une cavité en forme de V de chaque sous-unité de globine. C'est une protoporphyrine ayant à son centre un atome de fer sous forme réduite, qui peut fixer de façon réversible un atome d'oxygène. (BRETON-GORIUS et al., 1992)

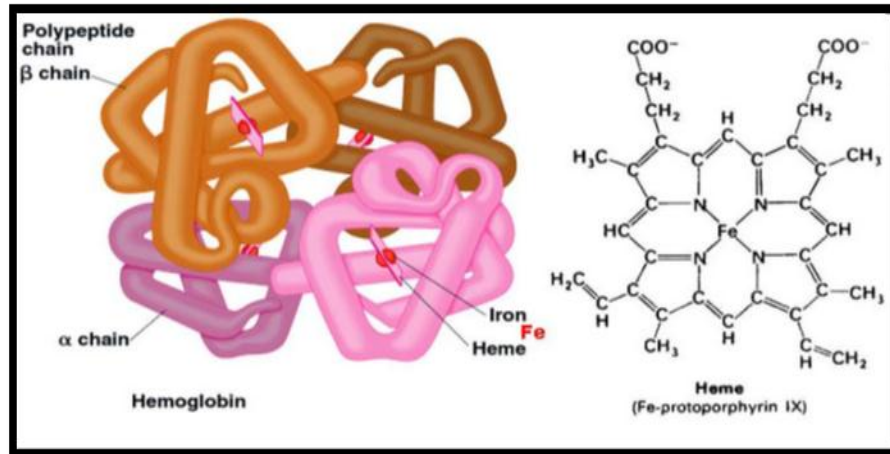


Figure 09 : Structure de l'hémoglobine et l'hème. (YAMEOGO, 2009)

### 5-3-La synthèse de l'hémoglobine

La synthèse de l'Hb commence dès la troisième semaine de la vie intra-utérine. La synthèse de l'hème a lieu dans les mitochondries à partir de la glycine et de l'acide succinique; les porphyrines sont synthétisées puis le fer s'incorpore pour donner la molécule de l'hème (BERNARD *et al.*, 1998).

La synthèse de la globine suit le schéma de la synthèse des protéines et est sous la dépendance de gène de structure autosomique. La synthèse des chaînes  $\alpha$  est contrôlée par des gènes situés sur le bras court de chaque chromosome 16. Ces chaînes sont codées successivement par les gènes,  $\zeta$ ,  $\psi\zeta$ ,  $\psi\alpha 2$ ,  $\psi\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 1$ ,  $\theta$ . En ce qui concerne les chaînes non  $\alpha$  ( $\beta$ ,  $\delta$ ,  $\gamma$ ) elles sont codées par plusieurs gènes :  $\epsilon$ ,  $G\gamma$ ,  $A\gamma$ ,  $\psi\beta 1$ ,  $\delta$ ,  $\beta$ , situés sur le bras court du chromosome 11. La synchronisation de la synthèse de l'hème et de celle de la globine est assurée par l'hème qui stimule la synthèse des chaînes de globine (BERNARD *et al.*, 1998)

### 5-4-La fonction de l'hémoglobine

La principale fonction de l'hémoglobine est la fonction respiratoire. L'Hb assure donc la fixation de l'oxygène au niveau des poumons puis sa libération au niveau des tissus. Au cours de la fixation ou de la libération de l'oxygène, les sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  se déplacent les unes par rapport aux autres avec dilatation de la molécule à l'état désoxygéné et contraction à l'état oxygéné ce qui fait comparer la molécule d'Hb à un poumon à l'échelle moléculaire. Elle assure également le transport du dioxyde de carbone des tissus aux poumons, ce gaz se combine aux groupements aminés de la globine pour former la carbaminohémoglobine. (BERNARD *et al.*, 1998)

**5-5-Les anomalies de l'hémoglobine :** se répartissent en deux grands groupes

**5-5-1-les anomalies de structure de la protéine :** responsables d'anémies, plus rarement de polyglobulie ou de cyanose. C'est dans cette catégorie que se situe la drépanocytose par exemple. (BRETON-GORIUS *et al.*, 1992)

**5-5-2-les anomalies de synthèse des chaînes de globine :** ce sont d'une part les syndromes thalassémiques ( $\alpha$ -thalassémies dues à un déficit de synthèse des chaînes  $\alpha$ , et les  $\beta$ -thalassémies résultant d'un déficit de synthèse des chaînes  $\beta$ ) et d'autre part les persistances héréditaires de l'hémoglobine fœtale. (BRETON-GORIUS *et al.*, 1992)

Les deux types d'anomalies peuvent être intriqués : ce sont par exemple les syndromes thalasso drépanocytaires. (BRETON-GORIUS *et al.*, 1992)

Les mécanismes moléculaires responsables de ces anomalies sont multiples. Il existe une grande diversité des syndromes cliniques. (BRETON-GORIUS *et al.*, 1992)



***CHAPITRE II***

***Le Fer***

**CHPITRE II: Le fer**

Le fer joue un rôle important dans l'organisme, par sa participation à la formation de l'hémoglobine et son rôle dans la respiration tissulaire. (CURVAT, 2013)

Les carences en fer entraînent une insuffisance de synthèse de l'hémoglobine et donc une anémie que l'on appelle microcytaire hypochrome ou anémie ferriprive. (CURVAT, 2013)

Paradoxalement le fer est aussi un élément toxique:  $Fe^{2+}$  (ferreux) joue un rôle catalytique majeur dans la formation de radicaux libres oxygénés (réaction de Fenton) dont les effets délétères sur les lipides membranaires sont bien connus. L'insolubilité de  $Fe^{3+}$  (ferrique) au pH physiologique explique que de nombreuses protéines de transport extra- ou intracellulaires existent pour assurer le transfert inoffensif du fer entre les compartiments métaboliques. (CURVAT, 2013)

**1-Distribution du fer dans l'organisme**

Le fer est incorporé dans des protéines ferro-dépendantes hémiques et non hémiques. Ses fonctions biologiques sont basées sur sa capacité à former une variété de complexes avec différents ligands organiques et son potentiel redox favorable à commuter entre l'état ferreux et ferrique. (CURVAT, 2013 ; BOVY, 2006)

**1-1-Fer hémique :** La majorité du fer fonctionnel est incorporé dans l'hème de l'hémoglobine où le fer participe à la fixation et à la libération d'oxygène. Les autres protéines hémiques sont la myoglobine, les catalases, ainsi que les peroxydases qui jouent un rôle protecteur vis-à-vis des radicaux libres et les différents cytochromes, impliqués dans la respiration cellulaire ou le métabolisme cellulaire. (CURVAT, 2013)

**A-Hémoglobine :** Molécule à 4 chaînes protéiques (2 alpha et 2 bêta) liées chacune à une molécule d'hème, renfermant un atome de fer. Principal transporteur d'oxygène pour l'organisme. Il y a en tout environ 3 grammes de Fer dans l'hémoglobine totale d'un homme d'environ 70 kilogrammes. (Tableau 01) (BOVY, 2006)

**B-Myoglobine :** Est une molécule contenant du fer identique à celui de l'hémoglobine. C'est un pigment respiratoire musculaire permettant le stockage de l'oxygène dans le muscle.

Elle a aussi la capacité d'augmenter la vitesse de diffusion de ce gaz à travers les cellules du muscle squelettique. Le fer de la myoglobine représente 4 à 5% environ du pool total du fer. (Tableau 01) (CURVAT, 2013)

**C-Enzymes** : L'activité de nombreuses enzymes héminiques jouent un rôle dans le métabolisme oxydatif :

**-cytochrome participant à la chaîne respiratoire**

-cytochromes intervenant dans la biotransformation des xénobiotiques : Les cytochromes sont des protéines transporteuses d'électrons. Le cytochrome c fournit à la cellule l'énergie dont celle-ci a besoin pour vivre. Ces enzymes qui renferment du fer se situent dans les mitochondries ; À l'apoptose, les mitochondries évacuent cette enzyme; elles ne peuvent donc plus alimenter en énergie la cellule, qui finit par mourir. (Tableau 01). (CURVAT, 2013)

-Les catalases et peroxydases sont localisées dans les peroxyosomes. (CURVAT, 2013)

**1-2-Fer non héminique**

**1-2-1-Forme de réserves**

Les réserves en fer représentent 25% du fer total et sont stockées au niveau du système réticulo-endothélial du foie, de la rate, la moelle osseuse et des muscles squelettiques. (BROGLIO, 2010)

Chez le sujet sain, le fer de réserve se répartit dans les tissus entre 2 protéines de stockage : une fraction soluble aisément mobilisable, correspondant à la ferritine et une fraction insoluble correspondant à l'hémosidérine. (CURVAT, 2013)

Il s'agit d'une métalloprotéine hydrosoluble qui peut incorporer en son centre jusqu'à environ 4500 atomes de fer doublant ainsi son Poids Moléculaire. Ainsi les cellules se protègent de la toxicité du fer ionisé en l'emmagasinant dans cette cavité d'où il peut être facilement extrait en fonction des besoins. C'est au niveau du parenchyme hépatique qu'environ un tiers des réserves se trouve stocké sous forme de ferritine. (Tableau 01). (CURVAT, 2013)

Il existe une ferritine mitochondriale (m-ferritine), distincte de la ferritine cytosolique, permettant de stocker le fer mitochondrial excédentaire à l'état ferrique.(CURVAT, 2013)

**A-Hémosidérine**

Il s'agit d'une protéine insoluble présentant de grandes analogies de structure avec la ferritine. L'hémosidérine semble représenter une forme stable de stockage. La proportion d'hémosidérine augmente lorsque la quantité totale de fer tissulaire s'accroît dans l'organisme. On ne retrouve généralement pas d'hémosidérine en cas de carences en fer. Les réserves sous forme d'hémosidérine sont dans la rate, la moelle osseuse et les muscles squelettiques.

(Tableau 01) (CURVAT, 2013)

### **1-2-2-formes de transport**

Le fer circulant ne représente qu'un très faible pourcentage du fer total (0,1%) mais il joue un rôle majeur, dans le plasma se lié à la transferrine et plus modestement à la lactoferrine. (CURVAT, 2013)

#### **A-Transferrine**

Le fer provenant des entérocytes (5%) et le fer provenant de l'hémolyse (95%) sont pris en charge par la transferrine (anciennement appelé sidérophiline). C'est une protéine plasmatique qui assure le transport du fer vers les cellules cibles qui présentent à leur surface le récepteur de la transferrine. Le fer circule dans le plasma lié à la transferrine sous sa forme ferrique  $Fe^{3+}$ . (CURVAT, 2013)

La Tf (transferrine) existe sous 3 formes circulantes d'abondance décroissante: l'apotransferrine (forme dépourvue de fer), la Tf monoferrique et la Tf diferrique. Une molécule de transferrine peut donc fixer au maximum deux atomes de fer trivalent par des liaisons fortes à pH neutre. (CURVAT, 2013)

L'apport du fer aux cellules par la transferrine s'effectue grâce à un phénomène d'endocytose. Au pH extracellulaire, le récepteur a une affinité supérieure pour la transferrine diferrique que pour la transferrine monoferrique ou l'apo-transferrine. Après endocytose, l'acidification de l'endosome induit une perte d'affinité pour le fer conduisant ainsi à sa libération. (CURVAT, 2013)

#### **B-Lactoferrine**

La lactoferrine peut fixer deux atomes de fer ferrique par molécule. On la retrouve dans le lait mais aussi dans les sécrétions bronchiques, nasales, salivaires, pancréatiques et lacrymales, dans les polynucléaires neutrophiles, dans les cellules à mucus de l'estomac et les cellules épithéliales du duodénum. Elle possède une affinité de fixation du fer 250 fois supérieure à la transferrine avec laquelle elle partage de grandes similitudes structurelles. (CURVAT, 2013)

#### **C- enzymes à fer non héminique**

Le fer non héminique participe à la structure de différentes enzymes, la plupart contenant 4 atomes de fer par molécule. C'est le cas des flavoprotéines présentes dans certains tissus de l'organisme en quantité minime mais participant aux mécanismes de respiration cellulaire.

Le fer non héminique intervient également dans l'activité d'enzymes impliquées dans

le métabolisme de divers acides aminés, médiateurs chimiques et hormonaux. (CURVAT, 2013)

Les principales protéines non hémiques sont les protéines fer-soufre (Fe-S), les enzymes ferro- dépendantes telles que la propylhydroxylase (biosynthèse du collagène et donc de la matrice extracellulaire), la ribonucléotide réductase (synthèse de l'ADN) et la xanthine oxydase (oxydation des purines en acide urique et réoxydation de la céruléoplasmine), ainsi que la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase, impliquées dans la synthèse des eicosanoïdes. (CURVAT, 2013)

**Tableau 01 :** Tableau récapitulatif représente la répartition de fer dans l'organisme.

(ANNAIX et al, 2009)

Formes de fer	Les sites de répartition	Quantités (mg)	Pourcent ages (%)
Fer hémique à l'état ferreux Fe <sup>2+</sup> 65%	Hémoglobine	2,4	60
	Myoglobine	0,2	5
	Enzymes respiratoire (catalase, peroxydases, cytochromes)	0,01	0,2
Fer non hémique à l'état ferrique Fe <sup>3+</sup> 35%	Fer lié réserves : lié à ferritine (2/3), hémosidérine (1/3)	1,4	35
	Fer circulant lié à la transferrine	0,004	0,1

## 2-Besoins et apports en fer

### 2-1- Besoins en fer

#### 2-1-1-Femme enceinte et femme allaitante

Chez la femme enceinte, il existe un accroissement des besoins liés à l'augmentation de la masse érythrocytaire maternelle (environ 500 mg), la constitution des réserves du fœtus (environ 300 mg) et du placenta (environ 25 mg). Il est donc nécessaire que la femme dispose en début de grossesse de réserves en fer importantes pour éviter la constitution d'une carence. Cette éventuelle carence affecte plus la mère que l'enfant, puisque les taux d'hémoglobine et les ferritinémies des nouveau-nés des mères carencées ou non carencées sont similaires (DIALLO et al, 1999). Cette priorité accordée à l'enfant est maintenue au cours de l'allaitement, comme l'atteste la faible variabilité de la concentration en fer du lait en fonction des réserves martiales de la mère (DALLMAN et al, 1980).

On estime à 20 mg les apports quotidiens nécessaires en fer de la femme enceinte et de la femme allaitante (DUPIN, 1992).

### **2-1-2-Nourrisson**

Le nourrisson né à terme a un stock en fer d'environ 300 mg. Ses besoins sont couverts par l'allaitement au sein ou artificiel pendant les 8 premières semaines de vie, en raison du ralentissement de l'érythropoïèse de cette période par rapport à l'érythropoïèse fœtale. Il n'y a donc pas d'indication à supplémenter en fer l'enfant pendant les 2 premiers mois de vie. À la fin du deuxième mois de vie, en réponse à la chute du taux d'hémoglobine, l'érythropoïèse s'accroît et majore les besoins en fer. Les besoins quotidiens sont donc de l'ordre de 1 mg, cette valeur pouvant être supérieure chez les enfants nourris au lait de vache, qui n'apporte que 0,4 à 0,5 mg/j dans la ration de lait de l'enfant de cet âge, dont simplement 10 à 35% sont absorbés. Il est important donc de fournir une supplémentation en fer dès l'âge de 3 à 4 mois, 10 à 15 mg/j permettant un apport réel en fer de 1 mg/j. La supplémentation du lait par des sels ferreux avec l'objectif d'apporter 0,7 mg/100 ml est la méthode la plus simple et la plus efficace. Chez les prématurés, elle est effectuée dès l'âge de 2 mois. Les enfants nourris au sein ou par des laits artificiels non enrichis en fer doivent recevoir 2 à 2,5 mg/kg/j, sans dépasser 15 mg/j. (ANONYMOUS, 1980).

### **2-1-3- Enfant**

Des apports en fer de 10 mg/j sont recommandés chez les enfants de 12 mois jusqu'à l'adolescence. Il n'est pas rare que ces apports fassent défaut, notamment dans les pays en voie de développement où le fer est surtout fourni par les céréales, sans apport conjoint de viande, volaille, poisson. (PREZIOS *et al*, 1994).

### **2-1-4-Adolescent**

Au pic de la croissance pubertaire, la prise de poids annuelle moyenne est de 10 kg et l'augmentation du taux d'hémoglobine de 0,5 à 1 g/dl. Un apport supplémentaire de 350 mg de fer environ doit être fourni pendant cette période, particulièrement chez la fille où des apports quotidiens de l'ordre de 15 mg/j sont nécessaires; 10 mg/j chez le garçon sont suffisants. (PREZIOS *et al*, 1994).

## **2-2-Les apports**

L'origine du fer de l'organisme dépend exclusivement des apports alimentaires. Il dépend aussi de la biodisponibilité du fer pour son absorption digestive, qui varie selon sa forme

moléculaire et les nutriments qui l'accompagnent. Le tableau suivant donne la teneur en fer de quelques aliments usuels. (LENTNER, 1981)

Les apports alimentaires sous forme de fer héminique ou non héminique couvrent généralement les besoins quotidiens en fer. Ces besoins en fer sont variables au cours de la vie et sont plus importants chez l'enfant et l'adolescent en raison de l'augmentation de la masse sanguine. L'absorption intestinale du fer étant faible, les apports alimentaires doivent donc être de l'ordre de 10 à 20 mg par jour. (CURVAT, 2013)

**Tableau 02 :** Teneur en fer (en mg) pour 100 g de produits comestibles courants.  
(LENTNER, 1981)

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

### 3-métabolisme du fer

#### 3-1-Absorption digestive du fer

Le fer alimentaire est absorbé au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, le duodénum est constitué de villosités et de cryptes. Les cellules de la villosité, les entérocytes, sont responsables de l'absorption intestinale du fer. Elles sont issues de la différenciation de cellules souches situées au niveau de la crypte et acquièrent leurs propriétés absorbatives au cours de leur migration le long de la villosité. Les entérocytes sénescents sont exfoliés dans la lumière intestinale. On estime que l'épithélium intestinal se renouvelle ainsi en 3 à 5 jours. (SIDANI, 2011)

Le contenu en fer des aliments est très variable dans les pays développés, le régime alimentaire contient en moyenne 10 à 20 mg de fer par jour. Sur ces 10 à 20 mg seuls 10% seront ensuite absorbés au niveau du duodénum. (SIDANI, 2011 ; BOVY, 2006)

Cette faible proportion est due d'une part à une régulation de l'absorption en fonction des besoins et d'autre part à la biodisponibilité du fer qui est très variable suivant les aliments. (SIDANI, 2011 ; CURVAT, 2013)

Le fer présent dans l'alimentation est soit lié à l'hème (forme héminique), facilement assimilable (15 à 35% sont absorbés), soit sous forme non héminique, essentiellement dans les végétaux, plus difficile à absorber (2 à 20 % absorbés). Le régime normal chez l'homme est constitué majoritairement de fer non héminique, le fer héminique provenant surtout de la myoglobine et de l'hémoglobine trouvée dans les viandes. Dans les deux cas, le fer est oxydé ( $Fe^{3+}$ ). (Sidani, 2011; Bovy, 2006)

Dans l'alimentation, il existe deux types de fer :

- Le fer héminique, d'origine animale.
- Le fer non héminique, d'origine végétale. (BROGLIO, 2010)

##### 3-1-1-Captation du fer de l'intestin par le pôle entérocytaire

L'entérocyte mature au sommet de la villosité duodénale assure un transport vectoriel du fer et exprime un certain nombre de protéines nécessaires à l'absorption du fer au pôle apical de la cellule, et à son transfert vers la transferrine plasmatique au pôle basolatéral. Le fer non héminique présent dans l'alimentation doit d'abord être réduit sous l'action d'une réductase membranaire ou d'agents réducteurs présents dans l'alimentation comme l'acide ascorbique. Le  $Fe^{2+}$  est ensuite transporté à travers les membranes par la protéine Nramp2 (Natural résistance

associated macrophage protéine) / DMT1 (transporteur membranaire des cations divalents), qui assure un cotransport des ions H<sup>+</sup>. Ce transport est facilité par le pH acide de la lumière duodénale. La protéine Nramp2 existe sous deux isoformes codées par deux ARNm qui diffèrent par leur extrémité 3' terminale du fait de l'utilisation de deux sites de polyadénylation alternatifs. L'ARNm avec IRE (Iron Responsive Elements) code l'isoforme exprimée au pôle apical des entérocytes, dont l'expression est fortement induite par la carence en fer. (CANONNE-HERGAUX et al, 1999)

Le fer alimentaire présent sous forme héminique est aussi absorbé au pôle apical des cellules, avec une meilleure efficacité que le fer non héminique, mais par un mécanisme encore mal connu. (UZEL et al, 1998)

Le transport vectoriel du fer vers le pôle basolatéral nécessite probablement des protéines chaperos qui présentent le fer à un transporteur basolatéral. La ferroportine décrite récemment est un excellent candidat pour exercer cette fonction. Cette protéine, qui possède dix passages transmembranaires, est exprimée dans le placenta et dans le duodénum, ainsi que dans le foie, le rein et la rate. (DONOVAN et al, 2000)

### **3-1-2-Transporte vers la circulation sanguine au niveau du pôle basal et apical**

#### **A-Transport apical du fer : incorporation dans les entérocytes**

##### **-Fer héminique**

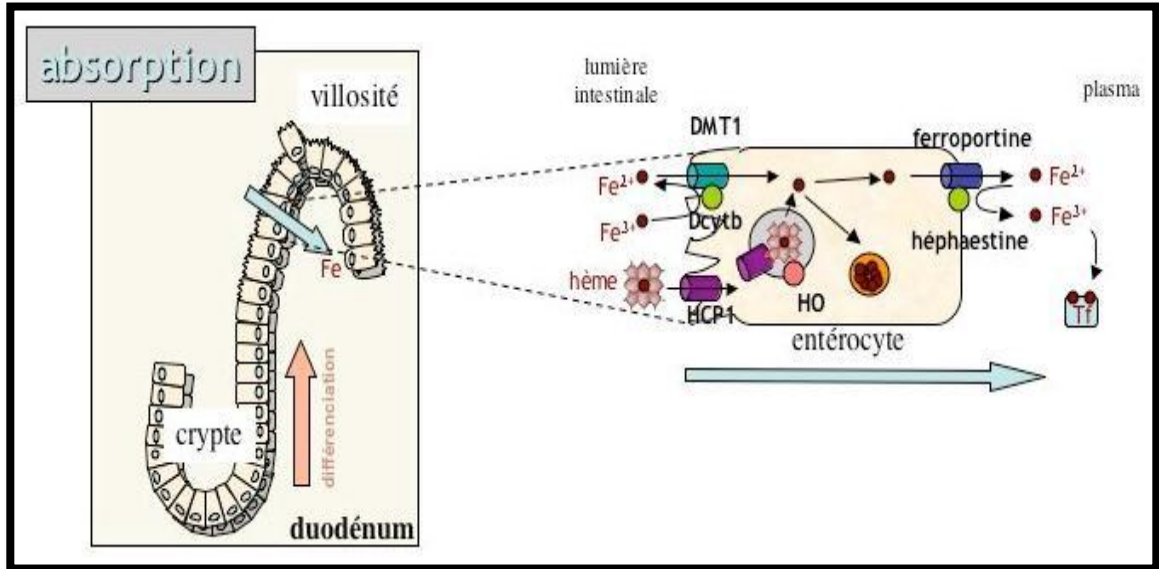
L'hème traverse le pôle apical de l'entérocyte grâce à un transporteur membranaire spécifique, appelé heme carrier protein 1 (HCP1), régulé par la charge en fer et l'hypoxie. Dans le cytosol de l'entérocyte, l'hème subit l'action d'un hème oxygénase libérant le Fe<sup>2+</sup>, qui rejoint le pool cytoplasmique labile. (CURVAT, 2013)

##### **-Fer non héminique**

Le fer ferrique (Fe<sup>3+</sup>) intraluminal est réduit en fer ferreux (Fe<sup>2+</sup>) par Dcytb (ferriréductase de la bordure en brosse entérocytaire duodenal cytochrome b) puis transporté à travers la membrane luminale grâce au transporteur de cation divalent DMT1 (transporteur membranaire des cations divalents 1). (CURVAT, 2013)

#### **B-Sortie basolatérale du fer : passage du fer à travers les entérocytes vers le plasma**

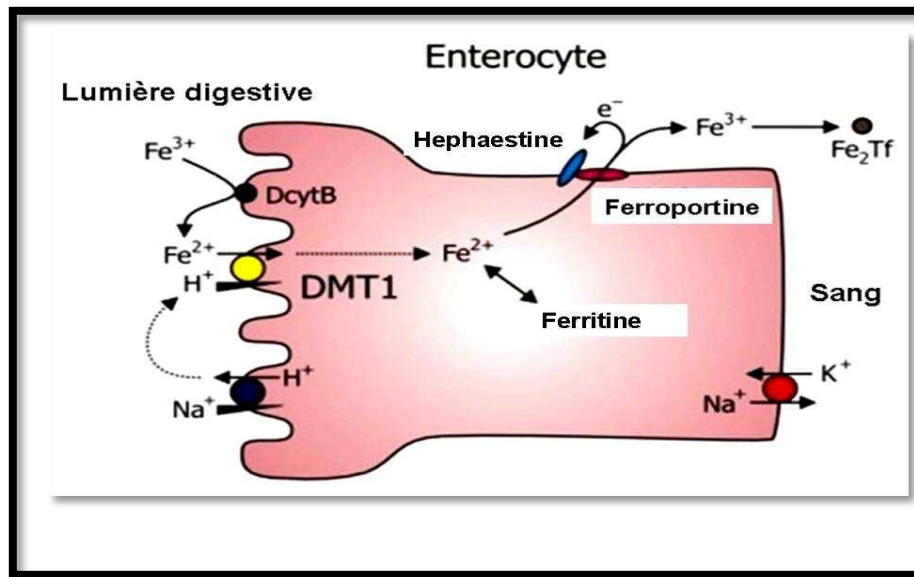
La sortie du fer vers la circulation nécessite l'intervention conjuguée de 2 protéines membranaires situées sur la membrane basolatérale de l'entérocyte villositaire . (Figure 10)



**Figure 10:** L'absorption intestinale du fer. (SIDANI, 2011)

-L'héphaestine assure l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique Fe<sup>3+</sup>. En effet, niveau de l'entérocyte, l'action ferroxidasique est assurée non pas par la céruléoplasmine à l'instar des autres tissus, mais par une ferrioxydase spécifique cuivre dépendante nommée héphaestine. (CURVAT, 2013)

-La Ferroportine assure le transfert du Fe<sup>3+</sup> vers la transferrine plasmatique. Ce transporteur est exprimé au niveau des entérocytes villositaires, des macrophages, des hépatocytes et des cellules nerveuses. (CURVAT, 2013)



**Figure 11:** Mécanismes de l'absorption digestive (BOVY, 2006)

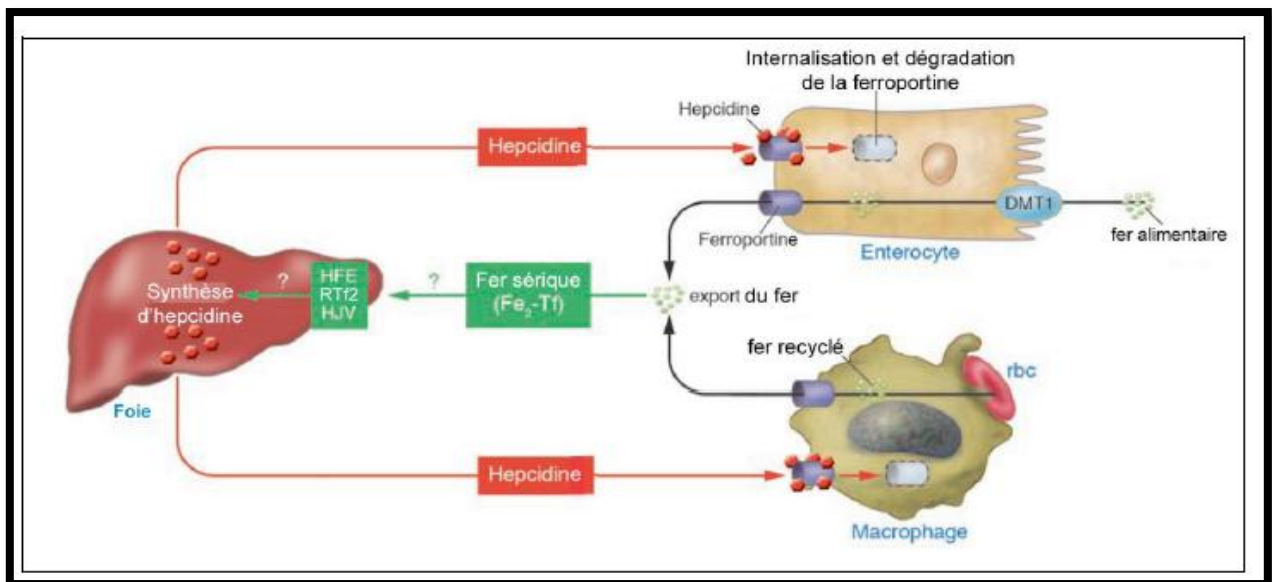
### 3-1-3-Régulation de l'absorption du fer aux niveaux de l'entérocyte

La régulation de l'absorption du fer se fait essentiellement par modification du taux d'absorption intestinale en fonction du degré de l'hémoglobino-synthèse et des réserves (ATAKOUMA, 1986).

Dans l'entérocyte, des protéines IRP (Protéines régulatrices du fer), peuvent se lier à des régions particulières (Iron Responsive Elements ou IRE) situées en 3' ou 5' des ARNm de la ferritine, du récepteur de la Tf, et du DMT1 (DEMARMELS BIASIUTTI, 2009 ; BRISSOT et al, 2004), en effet : Si le taux de fer est bas dans l'entérocyte les IRP se fixent sur les IRE des ARNm (VIATTE, 2006), ce qui induit la synthèse des RTf et de DMT1 (qui augmentent l'absorption du fer) (Braun et al, 2001), et diminue la synthèse de ferritine ; ce qui diminue la possibilité de stockage du fer dans cet entérocyte. Quand il y a trop de fer dans la cellule les IRP ne peuvent se lier aux ARNm, ces derniers sont dégradés et la synthèse du RTf et de DMT1 diminue : donc l'absorption du fer diminue (ZANDECKI, 2006).

Cette régulation est maintenue aussi par des molécules régulatrices tels que:

**-La protéine HFE:** C'est une protéine HLA-like qui se lie à la bêta-2 microglobuline et se couple au récepteur de la Tf. Ce complexe interagit avec l'apotransferrine 1 au niveau membranaire et régule l'absorption du fer au niveau du pôle basal de l'entérocyte (endocytose de transferrine plasmatique portant du fer) (Figure 12). (BRISSOT et al, 2004)



**Figure 12:** Schéma de régulation du métabolisme du fer via HFE, HJV et l'hepcidine. (VIATTE, 2006)

-**L'hépcidine** : peptide synthétisée au niveau du foie. Dans l'entérocyte elle diminue l'absorption du fer intestinal et augmente la captation de fer au niveau du pôle basal (GANZ, 2005). Par ailleurs elle augmente la captation de fer et diminue son relargage par les macrophages (WALTER et *al*, 2010). Elle agit par neutralisation et dégradation de la ferroportine, ce qui inhibe la sortie du fer de la cellule (Figure12). (ZANDECKI, 2006)

Cependant, toutes les cellules ont également la capacité de réguler leur propre économie de fer interne en augmentant ou en diminuant l'expression des récepteurs à la transferrine. (ZANDECKI, 2006)

### **3-2-Répartition et mouvement de fer dans l'organisme**

Le fer est réparti en trois compartiments selon le rôle et l'état dans l'organisme

#### **3-2-1- Compartiment de transport 0,01%**

Après le transport à travers la membrane basolatérale, le fer divalent ( $Fe^{2+}$ ) est réoxydé en fer trivalent ( $Fe^{3+}$ ) (WALTER et *al*, 2010). Plusieurs protéines peuvent transporter le fer (lactoferrine des granulocytes, albumine, lysine, arginine) mais un seul est capable de le délivrer aux érythroblastes, c'est la transferrine ou sidérophiline (l'ancienne appellation) (ANNAIX et *al*, 2009).

Cette protéine transporteuse est fabriquée essentiellement par les hépatocytes (PUY, 2011) dans une proportion non négligeable, également dans le cerveau, les testicules, les glandes mammaires allaitantes et, durant le développement, dans certains tissus fœtaux (MORGAN, 1983 ; ZAKIN, 1992). La transferrine (Bêta 1 glycoprotéine) a une concentration sérique égale à 2 à 4 g/l, cette protéine a deux sites de fixation de fer ferrique, elle peut être non liée à aucune molécule de fer (apotransferrine), liée à une seule molécule ou liée à deux molécules de fer, elle est alors saturée (EVEILLARD, 2012).

La capacité de liaison totale de la transferrine est d'environ 12 mg chez les adultes sains. Cependant, elle est rarement complètement utilisée et la quantité de fer lié à la transferrine est égale à environ 3 mg chez la plupart des personnes, alors la molécule de transferrine a un coefficient de saturation (CS) à 33 % et une capacité totale de fixation (CTF) de 45 à 75  $\mu$ mole/l. (BINET, 2009).

Le fer capté par la transferrine permet les échanges permanents entre trois tissus :

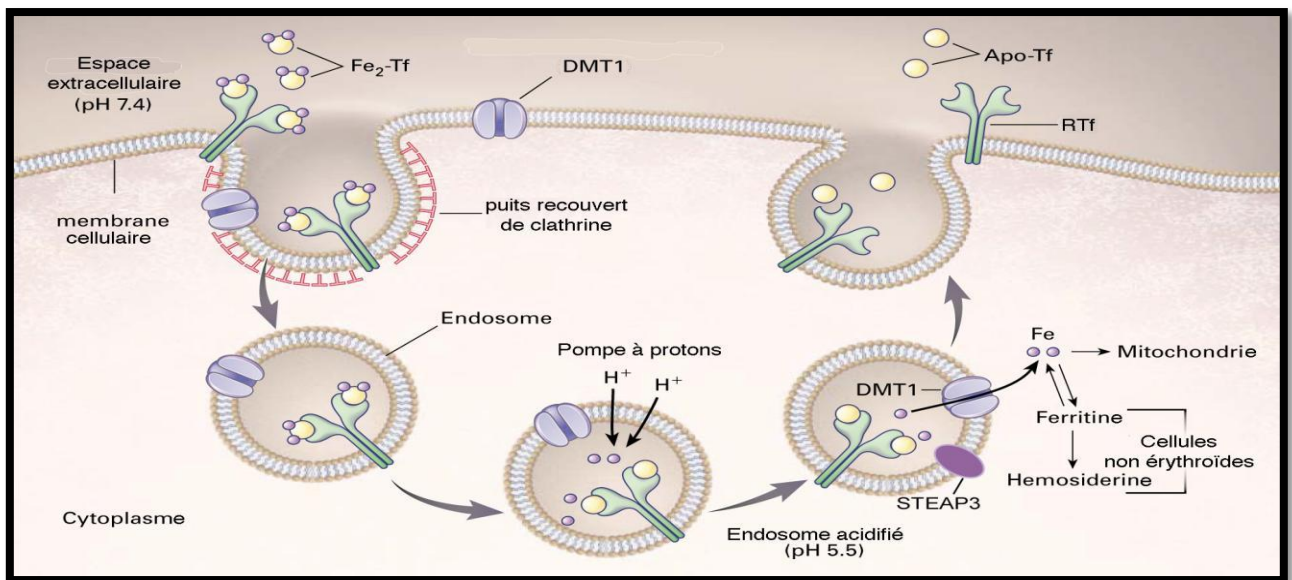
-Précurseurs érythropoïétiques et hématies, -système réticulohistiocytaire (SRH), -foie, -la plus grande partie est acheminé vers la moelle osseuse pour l'érythropoïèse (ANNAIX et *al*, 2009).

Le pool de transferrine circulante répond quant à lui pratiquement à tous les besoins fonctionnels. Il n'équivaut qu'à environ 3 mg de fer chez les adultes, mais une quantité dix fois supérieure (+ -35 mg) circule chaque jour dans ce pool, dont environ 80 % est destiné à la production de globules rouges. La majeure partie du fer transféré au pool de transferrine circulante provient du fer récupéré suite au traitement de l'Hb des globules rouges (GR) ayant atteint la fin de leur vie d'une durée d'environ quatre mois. (ZANDECKI, 2006)

### 3-2-2- Compartiment fonctionnel 70%( Transport plasmatique du fer et trans transferrine)

Le fer lié à la transferrine (holotransferrine, holoTf ou Tf-Fe<sub>2</sub>) est capté par les cellules via le récepteur à la transferrine 1 (RTf1), qui capte la Tfe portant le fer ferrique, et l'ensemble est internalisé dans une vésicule d'endocytose, le pH de cette dernière est acide provoque une modification de la conformation de la transferrine et de son récepteur 1, ce qui favorise la dissociation du fer de son transporteur (Figure 13). Le fer absorbé ne représente que 1 à 1,5 mg par jour. (ZANDECKI, 2006)

Le fer libéré (Fe<sup>3+</sup>) dans cet endosome est réduit en Fe<sup>2+</sup> par une réductase STEAP 3 (pour Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate) et sera transporté par le DMT1 à travers la membrane endosomale dans le cytoplasme (LAMY et al, 2012). L'apoTf et son récepteur sont ensuite tous les deux recyclés à la surface cellulaire par exocytose puis libérés dans la circulation sanguine (Figure 13). (WALTER et al, 2010)



**Figure 13:** schéma représente la captation cellulaire de fer lié à la transferrine fer. (VIATTE, 2006)

Si le RTF1 (récepteur de transferrine1) n'est pas lié à la transferrine diferrique, il n'est pas endocyté et passe dans la circulation sous forme de RTF soluble (RTFS) grâce à des protéases membranaire (DEMARMELS BIASIUTTI, 2009).

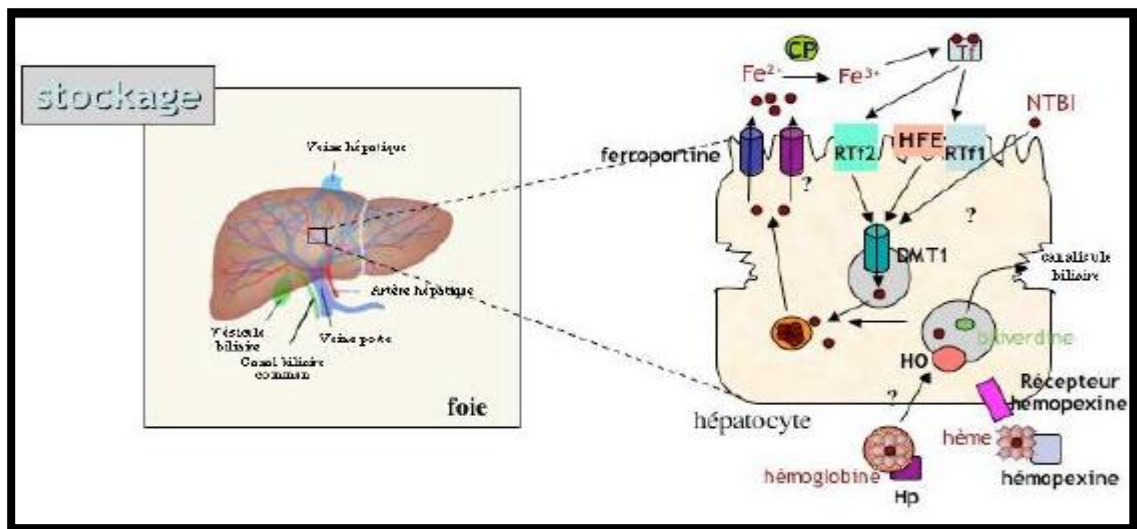
Dans le cas des cellules hépatocytaires et duodénales les cellules ont comme récepteur de fer la RTF de type 2, ce récepteur a une affinité plus faible au fer par rapport à RTF de type 1. (ANNAIX et al, 2009).

**3-2-3- Compartiment de stockage 29,99%( Les organes de stockage)**

Le fer des réserves est de 30 à 40 mg/kg, ces réserves en fer de l'organisme sont localisées au niveau du système réticulo-endothélial, sous forme de fer ferrique (Fe<sup>3+</sup>) notamment dans le parenchyme hépatique (Figure 14) (où la ferritine qui prédomine), dans la rate (macrophages réticulo-endothéliaux) (VIATTE, 2006).

Le fer parenchymateux vient de la seule transferrine par contre le fer macrophagique vient de l'hémolyse (BINET, 2009); dont les réserves sous forme de Fe<sup>3+</sup>. (ANNAIX et al, 2009)

D'une autre part les réserves sont présentes dans la moelle osseuse, les muscles squelettiques (où les réserves sont plus particulièrement sous la forme d'hémosidérine), et dans le sang (ferritine sérique) (PIPERNO, 1998) à moindre degré dans les entérocytes, (sous forme de ferritine), et dans les mitochondries (mitoferrine). Ces réserves sont mobilisables en cas de besoins pour l'hémoglobino-synthèse, la ferritine est plus rapidement mobilisable que l'hémosidérine (ATAKOUMA, 1986).



**Figure14:** schéma représentant le mécanisme de stockage de fer dans les cellules de foie.

(VIATTE, 2006)

### 3-2-3-1-un compartiment de stockage sous Formes de ferritine et hémossidérine

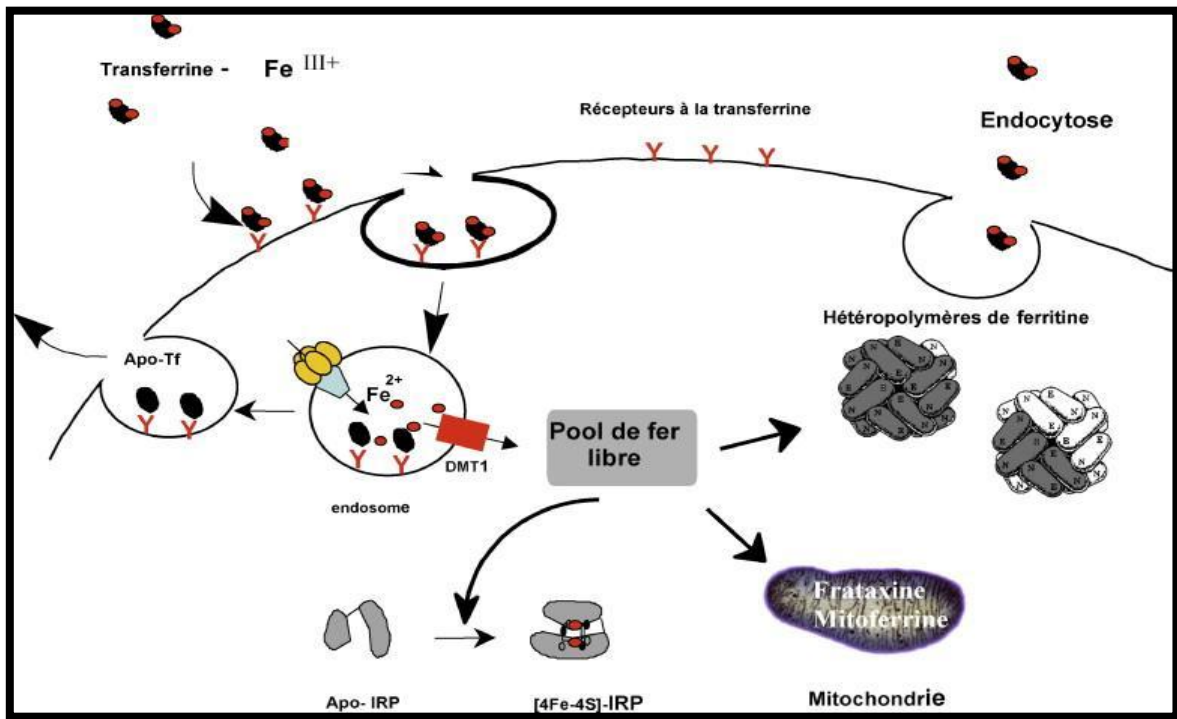
#### A- La ferritine

Cette protéine de réserve est un complexe de 24 sous unités qui peuvent être de 2 types : sous unités H (Hépatocytaires pour cœur) qui possède une activité ferroxidase nécessaire à l'oxydation de fer ferreux cellulaire. La sous-unité L (liver ou foie) catalyse la formation de noyau ferrique dans la coque protéique (ANNAIX et *al*, 2009; HUET et *al*, 2011).

Ces SU (sous unité) se trouvent en proportions variables selon les cellules ce qui donne l'hétérogénéité des isoferritines qui sont solubles dans l'eau (WALTER et *al*, 2010).

L'apoferritine (ferritine sans atomes de fer) a une architecture sphérique creuse au centre (Eveillard, 2012) cette protéine peut contenir jusqu'à 4500 atomes de fer, cette quantité de fer est stockée sous forme des micelles colloïdales d'hydroxyde ferrique. La ferritine représente 15 à 30% du fer total soit 1 à 1,5 g sous forme de réserve très facilement mobilisable (ATAKOUMA, 1986).

La ferritine présente une double fonction : en cas d'excès, elle stocke le fer afin de protéger les cellules de la toxicité de fer et, à l'inverse, elle le libère en cas de carence (DAOU, 2008). Sa très faible quantité plasmatique reflète exactement l'état des réserves (figure 15) (VIATTE, 2006).



**Figure 15:** Capture, transport et stockage du fer dans la cellule. (CURVAT, 2013)

**B- L'hémosidérine**

Est une autre forme protéique du stockage résulte de la dégradation partielle avec condensation de plusieurs molécules de ferritine (BINET, 2009).

Elle contient 35 à 40% de fer. La force motrice de ce processus est vraisemblablement un excès martial constant (PIPERNO, 1998).

Les connaissances de la structure moléculaire de l'hémosidérine sont faibles, mais on sait que les quantités présentes dans les cellules sont en général plus importantes que dans le sang. (VIATTE, 2006).

L'hémosidérine représente une forme de stockage insoluble, de mobilisation plus lente, de ce fait le fer contenu dans l'hémosidérine n'est pas facilement disponible pour une utilisation ultérieure (ATAKOUMA, 1986 ; EVEILLARD, 2012).

**3-3-fer et l'érythropoïèse**

La stimulation de l'érythropoïèse augmente l'absorption du fer intestinal et la mobilisation du fer stocké. En relation avec un potentiel toxique élevé et en raison d'une faible bio disponibilité le métabolisme du fer chez l'être humain est un processus finement régulé. Plusieurs mécanismes de contrôle maintiennent l'homéostasie nécessaire au métabolisme du fer en agissant de manière coordonnée sur l'absorption du fer, le recyclage du fer et la mobilisation du fer stocké. L'absorption du fer alimentaire est régulé localement par le facteur HIF et les proprotéines IRP<sub>S</sub> au niveau des entérocytes. La régulation systémique est assurée par l'hepcidine d'origine hépatique qui est l'hormone centrale de régulation du fer. L'hepcidine contrôle non seulement le taux d'absorption du fer mais aussi déclenche éventuellement la mobilisation du fer à partir des stocks en modulant notamment la ferroportine. (ABRAHAM, 1996)

**3-3-1-réutilisation du fer érythrocytaire par les macrophages**

Chez l'homme, environ 80 % du fer plasmatique est transporté vers la moelle pour participer à la synthèse d'hémoglobine dans les précurseurs érythropoïétiques. À la fin de la durée de vie des érythrocytes, le fer est recyclé après phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et dans une moindre mesure, par les cellules de Kupffer. Le catabolisme intracellulaire de l'hème libère du monoxyde de carbone (CO), du fer et de la bilirubine, sous l'action d'un complexe enzymatique ancré dans la membrane du réticulum endoplasmique et constitué d'une nicotinamide-adénosine-dinucléotide-phosphate (NADPH)-cytochrome c-réductase, de l'hème oxygénase et de la biliverdine réductase. (ABRAHAM, 1996)

La majeure partie de la production journalière de bilirubine (80%) provient du catabolisme de l'hème dans les macrophages par suite de la destruction des globules rouges sénescents, le reste provenant de la destruction des hémoprotéines dans les hépatocytes, et en particulier des cytochromes qui ont une demi-vie courte. L'hème oxygénase existe sous deux formes, HO-1(hème oxygénase-1) et HO-2, codées par deux gènes différents. L'isoforme HO-1 est inductible dans de nombreuses conditions de stress oxydatif, alors que l'expression de HO-2 est constitutive. L'inactivation du gène HO-1 par recombinaison homologue entraîne une accumulation de fer dans le foie et dans les tubules du cortex rénal, et une anémie sévère. Ces résultats suggèrent que seul le catabolisme de l'hème par HO-1 permet une réutilisation efficace du fer pour l'érythropoïèse, alors que l'hème détruit par une autre voie entraîne une rétention de fer dans les tissus. Le mécanisme permettant au fer libéré par le catabolisme des globules rouges sénescents dans les macrophages d'être recyclé vers le plasma n'est pas encore élucidé, mais certains auteurs ont proposé que la ferritine puisse contribuer à cette redistribution. (POSS, TONEGAWA, 1997)

La ferritine existe à l'état de traces dans le sérum des mammifères à des concentrations comprises entre 20 et 200 µg/L, et elle diffère de la ferritine tissulaire dans la mesure où elle contient peu de fer et où elle est partiellement glycosylée. Cependant, un échange de molécules de ferritine chargées en fer pourrait se faire entre les macrophages et les érythrocytes ou les hépatocytes, par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques qui semblent présents à la surface de ces cellules chez l'homme. Ce recyclage direct du fer se ferait localement dans le microenvironnement de la moelle osseuse ou du foie, respectivement. (POSS, TONEGAWA, 1997)

En cas d'hémolyse, il se forme des complexes circulants hémoglobine-haptoglobine qui sont rapidement éliminés par les hépatocytes par l'intermédiaire de récepteurs spécifiques. L'hème libre est aussi éliminé par les hépatocytes, sous forme d'un complexe avec l'hémopexine. Il existe un polymorphisme génétique de l'haptoglobine du fait de l'existence de deux allèles Hp1 et Hp2, l'allèle Hp2 résultant d'une duplication partielle ancestrale du gène haptoglobine. Ce polymorphisme se traduit par trois phénotypes distincts, Hp1-1, Hp2-1 et Hp2-2. La molécule Hp 1-1 est une petite molécule de poids moléculaire 86 kDa et de structure bien définie alors que Hp2-1 forme des hétéropolymères de 86 à 300 kDa et Hp2-2 des complexes macromoléculaires de poids moléculaire compris entre 170 et 1 000 kDa. L'haptoglobine Hp2-2 a une affinité de

liaison à l'hémoglobine plus faible et sa nature macromoléculaire fait que les complexes Hb-Hp2-2 sont captés préférentiellement par les macrophages. Des travaux récents montrent que le phénotype Hp2-2 est associé avec une légère augmentation des réserves en fer du système réticuloendothélial qui semble avoir des conséquences néfastes sur l'évolution de la charge virale et la mortalité chez les malades atteints du syndrome de l'immunodéficience humaine acquise (sida). Les taux d'haptoglobine sérique varient aussi en fonction du phénotype et sont de l'ordre de 1,2 g/L pour Hp1-1 et 0,74 g/L pour Hp2-2. (DELANGHE et *al*, 1998)

A decorative border with intricate black and white floral and scrollwork patterns, framing the text on the left and top sides of the page.

***CHAPITRE III***

***Physiopathologie  
des anémie***

**CHAPITRE III : Physiopathologie d'anémie**

Selon la définition donnée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'anémie est un état pathologique dans lequel le nombre des hématies (ou globules rouges), et avec elles leur capacité de transport de l'oxygène, est insuffisant pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme. Ces besoins varient en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude du milieu de vie, de la consommation de tabac et de l'état de grossesse. L'anémie est caractérisée par une concentration anormalement basse d'hémoglobine chez une personne en fonction de ces différents critères. L'OMS définit l'anémie légère de la grossesse par une hémoglobine entre 10 et 10.9 g/dl, l'anémie modérée entre 9.9 et 7g/dl et l'anémie sévère en dessous de 7g/dl. L'OMS suppose que, dans le monde, la carence en fer est l'étiologie la plus courante de l'anémie: elle serait responsable de la moitié des anémies. Cependant, d'autres carences nutritionnelles (comme en vitamine B12 ou B9), des inflammations aiguës ou chroniques, des parasitoses (comme le paludisme ou les helminthiases) et des troubles affectant la synthèse de l'hémoglobine (comme la drépanocytose), ou le cycle de vie des hématies peuvent aussi être des causes d'anémie. La répartition des causes est variable d'une population à l'autre. L'anémie, même en dehors de tout autre contexte pathologique, constitue un réel problème de santé car elle a des conséquences directes sur le développement physique et cognitif des enfants et sur les performances physiques des adultes, dont leur capacité de travail. Une prévalence importante de l'anémie constitue donc un problème de santé publique au niveau d'une population générale mais aussi particulièrement chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. (LOUISON, 2013)

**1-Définition de l'anémie**

L'anémie est définie par une diminution de la concentration de l'hémoglobine circulante au-dessous des valeurs limites considérées comme normales et fixées par l'OMS et certains experts de centres de référence comme les Centres pour le contrôle et la prévention des maladies. Ces seuils prennent en considération l'âge, le sexe, l'état gestationnel, l'appartenance ethnique, le tabagisme et l'altitude. (KOURA, 2012)

L'anémie se caractérise par une diminution de l'hémoglobine dans les globules rouges. On parle d'anémie si le taux d'hémoglobine est inférieur à 13 g/dl chez l'homme adulte et inférieur à 12 g/dl chez la femme et chez l'enfant. (YAMEOGO, 2009)

En général la moyenne de l'Hb, et le nombre de globules rouges est élevée chez les grands fumeurs et les personnes vivant en altitude ainsi que les personnes vivant dans un

environnement avec de l'air pollué, tandis que chez la femme, les noirs Africains et chez les personnes âgées la moyenne de l'hémoglobine est diminuée. (BOLLAHI, 2013).

### 1-1- Définition de l'anémie en fonction de l'âge, du sexe et de l'état gestationnel

L'hémoglobine est une protéine contenue par les globules rouges et dont la principale fonction est le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus. Le taux d'hémoglobine subit d'énormes variations de la naissance à l'âge adulte. (KOURA, 2012)

La définition de l'anémie du nouveau-né à la naissance demeure une question complexe. Cette définition doit tenir compte de plusieurs facteurs dont les conditions de développement pendant la vie fœtale, les interactions complexes entre la mère et le fœtus, les changements nécessaires pour s'adapter à la vie extra-utérine, les conditions de prélèvement chez le nouveau-né et les techniques de mesure. Chez le nouveau-né à la naissance on observe une polyglobulie physiologique qui traduit une adaptation du fœtus pour répondre au manque d'oxygène intra-utérin. Le tableau 03 présente les normes adoptées aux Etats-Unis pour définir l'anémie chez le nouveau-né en fonction de l'âge gestationnel. Cependant le taux d'hémoglobine moyen du nouveau-né à la naissance considéré comme normal est extrêmement variable selon les auteurs. Retrouvaient en Inde un taux d'hémoglobine moyen de 12.6 à 19.8 g/dl et proposaient le seuil de 12.6 g/dl pour définir l'anémie. En France, en 2004 le taux d'hémoglobine moyen a été décrit comme variant de 15 à 18 g/dl et ces auteurs ont donc proposé le seuil de 15 g/dl, alors qu'en 2009 et toujours en France, considéraient la valeur de 15.6 g/dl comme la limite à utiliser. Comme le montre cette succession de propositions, il n'existe aucun consensus pour cette définition ni aucune recommandation officielle des grandes organisations telles l'OMS pour définir l'anémie chez le nouveau-né à la naissance. (KOURA, 2012)

**Tableau 03 :** Taux d'Hb chez le nouveau-né à la naissance. (KOURA, 2012)

Age*	Taux d'hémoglobine (g/dl)
26 à 30**	13.4
28	14.5
32	15
Terme (Cordon)	16.5

\* Semaines de gestation (41 semaines d'aménorrhée = 39 semaines de gestation + 2 semaines)

\*\* Estimations effectuées sur le fœtus

Après la naissance, le taux d'hémoglobine augmente de 17 à 20 % dans les 24 premières heures de vie puis redescend au cours des 24 heures suivantes. À la fin de la première semaine de vie, son taux est identique à celui retrouvé dans le sang de cordon à la

naissance. Cette chute du taux d'hémoglobine se poursuit pour atteindre 11 à 12 g/dl vers 8 à 12 semaines de vie chez l'enfant né à terme. Par ailleurs, l'hémoglobine fœtale disparaissant physiologiquement chez le nouveau-né durant ses six premiers mois de vie, le taux d'hémoglobine se stabiliserait vers cette période et ce jusqu'à 59 mois de vie. A partir de 5 ans, il augmenterait de façon constante et progressive jusqu'à l'âge adulte. Chez l'adulte le taux d'hémoglobine varie en fonction du sexe et il est plus élevé chez l'homme. Chez la femme enceinte l'OMS définit l'anémie par un taux d'hémoglobine strictement inférieur à 11 g/dl tout au long de la grossesse. L'anémie chez la femme enceinte peut être modérée (taux d'Hb compris entre 7 et 10.9 g/dl), grave (taux d'Hb compris entre 4 et 6.9 g/dl) ou très grave (taux d'Hb strictement inférieur à 4 g/dl). Cependant au cours de la grossesse, on observe des modifications hématologiques avec une augmentation à la fois du volume plasmatique mais aussi de la masse des globules rouges. L'augmentation du volume plasmatique (2400 ml à 3800 ml) étant plus importante que celle de la masse des globules rouges (1400 ml à 1600 ml), il en résulte une hémodilution physiologique. On observe ainsi une diminution progressive du taux d'hémoglobine au cours du premier trimestre pour atteindre son point le plus bas au second trimestre, puis une augmentation au cours du troisième trimestre de grossesse. Contrairement à l'OMS qui adopte la même définition de l'anémie tout au long de la grossesse, le CDC (Centers for Disease Control and Prevention) a proposé une définition de l'anémie à différentes semaines de grossesse ainsi qu'à chacun des trois trimestres. Le tableau 04 présente les seuils adoptés par l'OMS pour définir l'anémie en fonction de l'âge, du sexe et de l'état gestationnel. Le tableau 05 présente les seuils proposés par le CDC pour définir l'anémie au cours des semaines de gestation et des trois trimestres de la grossesse. (KOURA, 2012)

**Tableau 04 :** Taux normal d'Hb selon l'OMS. (KOURA, 2012)

l'âge du sexe et de l'état gestationnel	Taux d'hémoglobine (g/dl)
Enfants (6 - 59 mois)	11
Enfants (5 - 11 ans)	11,5
Enfants (12 - 14 ans)	12
Femmes non enceintes (> 15 ans)	12
Femmes enceintes	11
Hommes (> 15 ans)	13

**Tableau 05** : Taux d'Hbchez la femme enceinte selon le CDC. (KOURA, 2012)

Semaines de grossesse	Taux d'hémoglobine (g/dl)	
	12	11,0
16	10,6	
20	10,5	
24	10,5	
28	10,7	
12	11,0	
36	11,4	
40	11,9	
Trimestre de grossesse	Premier	11,0
	Deuxième	10,5
	Troisième	11,0

### 1-2- Définition de l'anémie en fonction de l'origine ethnique

Depuis de nombreuses années une variation du taux moyen d'hémoglobine selon l'origine ethnique est connue. Ont montré sur un total de 2774 enfants américains (1718 blancs, 741 noirs et 315 asiatiques) en parfaite santé, âgés de 5 à 14 ans que le taux d'hémoglobine moyen était significativement plus faible chez les enfants noirs que chez les enfants blancs et asiatiques. Ces différences s'observaient quel que soit le sexe et variaient de 0,5 à 1 g/dl. Toujours en Amérique chez des adultes en parfaite santé, Pan et Habicht ont confirmé cette différence, avec un taux d'hémoglobine moyen significativement plus faible, en moyenne de 0,61 g/dl, chez les adultes noirs quel que soit le sexe. Ont retrouvé de telles différences chez des enfants comme chez des adultes. Chez les enfants, les taux d'hémoglobine étaient significativement plus faibles chez les noirs (12,03 g/dl) que chez les blancs (12,68 g/dl) alors que chez les adultes ils ont mis en évidence de surcroît, un effet de sexe. Ainsi, le taux d'hémoglobine était significativement plus faible chez les femmes noires (12,84 g/dl) et les hommes noirs (14,48 g/dl) comparés respectivement aux femmes blanches (13,39 g/dl) et aux hommes blancs (15,32 g/dl). Pour tenter de comprendre ces constatations, un dosage de la ferritine a été effectué et a montré que les enfants, les femmes et les hommes noirs avaient une ferritinémie plus élevée que les enfants, les femmes et les hommes blancs, semblant indiquer que les différences observées précédemment ne seraient pas dues à une carence en fer dans la population noire. Par ailleurs des études similaires ont montré que le taux d'hémoglobine des américains d'origines asiatique et hispanique était semblable à celui des américains blancs. A la vue de l'ensemble de ces résultats, l'OMS recommande d'ajuster le taux d'hémoglobine dans les populations africaines en baissant la valeur normale recommandée quel que soit l'âge

de 1 g/dl. A notre connaissance, cette recommandation n'est pas appliquée. En dehors de l'origine ethnique, de l'âge, du sexe et de l'état gestationnel certaines études ont décrit un effet du tabagisme sur le taux d'hémoglobine.(KOURA, 2012)

### 1-3- Définition de l'anémie en fonction du tabagisme

La fumée qui se dégage lors de la combustion du tabac n'est pas une substance homogène. Elle contient environ 4000 éléments différents qui se présentent à l'état gazeux ou solide. Parmi ces substances, il existe une grande affinité entre l'hémoglobine et le monoxyde de carbone. On a montré que l'affinité de l'hémoglobine pour le monoxyde de carbone était 200 à 250 fois plus élevée que son affinité pour l'oxygène. Le monoxyde de carbone se fixe donc très facilement à l'hémoglobine empêchant ainsi le transport de l'oxygène des poumons aux tissus de l'organisme. Cependant, en 2001, dans un essai clinique randomisé auprès de 187 femmes enceintes incluses entre 12 et 16 semaines d'aménorrhée. On a montré un résultat paradoxal. En effet, le taux d'hémoglobine moyen chez les fumeuses (11,9 g/dl) était significativement plus élevé que chez les non-fumeuses (11,4g/dl), constat qui confirme des études antérieures. L'explication proposée est que, pour répondre à la compétition entre oxygène et monoxyde de carbone, l'organisme augmente sa production d'hémoglobine. L'ajustement du taux d'hémoglobine proposé par le CDC pour définir l'anémie chez les fumeurs est décrit dans le tableau 06.(KOURA, 2012)

**Tableau 06:** Ajustement du taux d'hémoglobine chez les fumeurs selon le CDC.(KOURA, 2012)

Dose journalière	Taux d'hémoglobine (g / dl)
Non fumeurs	Pas d'ajustement
Fumeurs (Dose journalière inconnue)	+ 0,03
1/2 - 1 paquet / Jour	+ 0,03
1 - 2 paquets / Jour	+ 0,05
≥ 2 paquets / Jour	+ 0,07

### 1-4-Définition de l'anémie en fonction de l'altitude

La pression atmosphérique diminue avec l'altitude de manière exponentielle entraînant une diminution de la quantité d'oxygène disponible. Cet appauvrissement entraîne donc une baisse du transport de l'oxygène des poumons aux différents tissus de l'organisme, nécessitant une adaptation physiologique de l'organisme par plusieurs moyens. A moyen et à long terme l'organisme augmente sa production en globules rouges. En 1984 au Pérou, Beall et Reichsman ont décrit le taux d'hémoglobine chez 270 tibétains adultes en parfaite santé résidant entre 3250 et 3560 mètres d'altitude et ont montré qu'il était plus élevé que chez

lestibétains vivant au niveau de la mer. De nombreuses études ont confirmé ces résultats aujourd'hui clairement admis, y compris chez les femmes enceintes. Le tableau 07 décrit l'ajustement proposé par le CDC et certains auteurs pour définir l'anémie en fonction de l'altitude. (KOURA, 2012)

**Tableau 07:** Ajustement du taux d'hémoglobine en fonction de l'altitude. (KOURA, 2012)

Altitude (mètres)	Taux d'hémoglobine (g/dL)
< 1000 *	Pas d'ajustement
1000	+ 0,2
1500	+ 0,5
2000	+ 0,8
2500	+ 1,3
3000	+ 1,9
3500	+ 2,7
4000	+ 3,5
4500	+ 4,5

\* Toutes les définitions précédentes de l'anémie (en fonction de l'âge, du sexe, de l'état gestationnel, de l'origine ethnique et du tabagisme) sont applicables pour une altitude inférieure à 1000 mètres. Chez les fumeurs vivant en altitude un double ajustement sera à prévoir. (KOURA, 2012)

Nous venons de passer en revue, un peu à la façon d'un catalogue, les différentes définitions et les ajustements nécessaires à définir précisément l'anémie. Que devons nous retenir de cette énumération ? Tout d'abord que la grossesse et les premières semaines et mois de vie sont des périodes d'une intensité extrême au cours desquelles se déroule une adaptation importante et indispensable de l'organisme. Ensuite, et de manière surprenante, qu'il ne semble pas exister de consensus clair pour définir l'anémie et que, en l'absence d'un tel consensus, les recommandations ayant pour objectif de lutter contre ce problème de santé publique majeur sont plus complexes à mettre en œuvre. (KOURA, 2012)

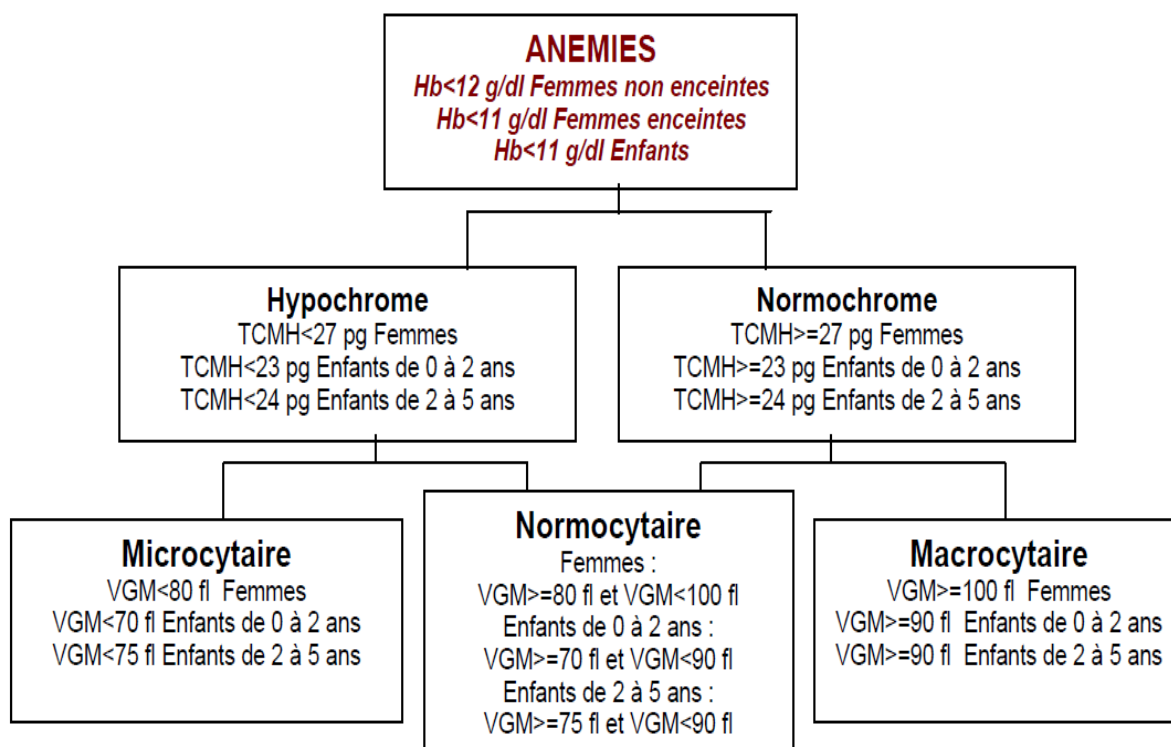
## 2-Les différents types d'anémie

L'anémie est par définition un état dans lequel la quantité de l'hémoglobine circulante est abaissée au-dessous des limites fixées par l'OMS et qui sont définies en fonction de l'âge, du sexe et de conditions physiologiques particulières comme la grossesse (GALACTEROS et GOLDCHER, 1989). Le diagnostic de l'anémie commence donc par le dosage du taux d'hémoglobine circulante. (HABIB, 2002)

La méthode de choix est la numération sanguine complète qui comprend le nombre de globules rouges (GR), les taux de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Ht), le volume globulaire moyen (VGM) et la teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH). La détermination de la formule sanguine a été réalisée sur du sang veineux, prélevé le matin à jeun, dans un tube contenant de l'EDTA K2 (anticoagulant), à l'aide d'un compteur électronique (Coulter Counter model T540 Beckman-Coulter). (DREYFUS, 1992)

En fonction de la TCMH, l'anémie peut-être classée en deux groupes : anémie hypochrome quand la valeur de la TCMH est inférieure aux seuils limites recommandés et anémie normochrome quand la valeur de la TCMH est dans la fourchette de la normalité (WHO/UNICEF/UNU, 1998) (HABIB, 2002).

L'anémie hypochrome est souvent microcytaire et rarement normocytaire, alors que l'anémie normochrome est normocytaire ou macrocytaire (Figure16). La baisse du VGM traduit une microcytose alors que la macrocytose est confirmée pour des valeurs du VGM supérieures aux seuils limites recommandés. (HABIB, 2002).

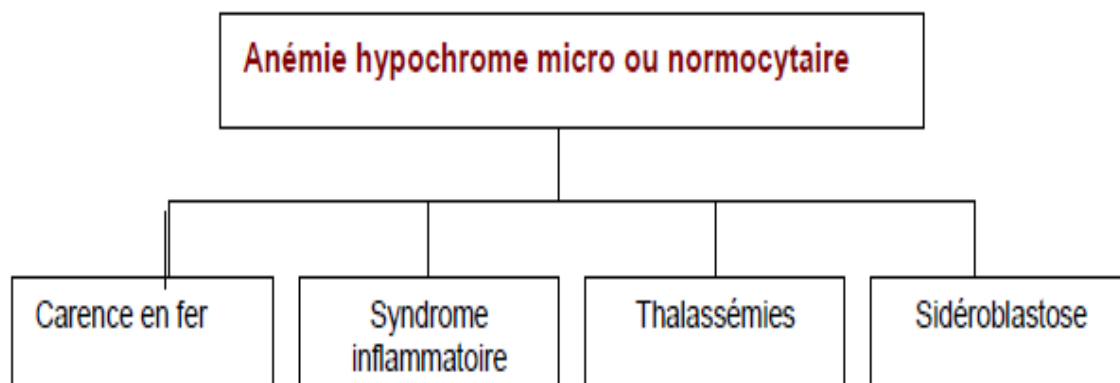


**Figure 16:**classification de l'anémie (HABIB, 2002)

### 2-1- Anémie hypochrome normocytaire ou microcytaire

Une anémie hypochrome normocytaire ou microcytaire peut être la conséquence d'une carence en fer ou d'un processus inflammatoire, ou encore d'un défaut de synthèse de la

globine (thalassémies) ou enfin d'une sidéroblastose héréditaire ou acquise (figure 17). Chez un même sujet, l'association de deux causes ou plus est fréquente.(HABIB, 2002)



**Figure 17:** étiologie de l'anémie hypochrome normocytaire ou microcytaire(HABIB, 2002)

Devant une anémie hypochrome normocytaire ou microcytaire, le bilan biologique est essentiel car il permet d'en préciser le mécanisme. La carence en fer étant la cause la plus fréquente et la plus vulnérable aux mesures d'intervention, elle a été recherchée en priorité. (HABIB, 2002)

### 2-1-1- Carence en fer

Chez tous les sujets anémiques, nous avons dosé les marqueurs sériques du statut en fer suivants :

- La ferritine, le fer et la transferrine dont le dosage a été réalisé sur du sérum obtenu par centrifugation du sang total prélevé le matin à jeun chez les sujets anémiques. La ferritine est dosée par immunoenzymologie, Kit BiochemImmunoSystems, les standards étant calibrés par rapport à l'étalon international OMS 80/602. Le fer sérique est dosé par méthode colorimétrique à la Ferrozine, Kit et analyseur Synchron CX7- Beckman. La transferrine est dosée par méthode immunoturbidimétrique, Kit et analyseur Synchron CX7- Beckman. Les standards étant calibrés par rapport à l'étalon du BCR (IRPPHS/CRM470)(HABIB, 2002);
- la capacité totale de fixation du fer par la transferrine (CTF) est calculée à partir de la concentration de transferrine :

$$\text{CTF } (\mu\text{mol/l}) = \text{Concentration de la transferrine (g/l)} \times 25 \text{ (DREYFUS, 1992)}$$

- le coefficient de saturation de la transferrine (CST) a été obtenu par le calcul suivant:

$$\text{CST } (\%) = \text{Fer sérique } (\mu\text{mol/l}) / \text{CTF } (\mu\text{mol/l}) \times 100 \text{ (DREYFUS, 1992)}$$

Les valeurs seuils des indices biologiques pour diagnostiquer la carence en fer chez les femmes et les enfants (DREYFUS, 1992; SAUBERLICH, 1999) sont colligées sur le tableau 08.

**Tableau 08** : Critères biologiques de diagnostic d'une carence en fer(SAUBERLICH, 1999)

Variabiles biologiques	Age Déficit en fer
<b>Ferritine</b> Enfants de 6 mois à 15 Ans Femmes	<15 µg/l  <20 µg
<b>Fer sérique</b> Nourrissons et enfants Femmes	<11 µmol/l <8 µmol/l
<b>Transferrine</b> Nourrissons et enfants Femmes	>4 g/l >3,2 g/l
<b>Coefficient de saturation de la transferrine</b> Enfants de 6 mois à 4 ans Femmes	<12 %  <16 %

### 2-1-2- Syndrome inflammatoire

L'anémie peut survenir lors des infections ou des inflammations chroniques. Pour attester du caractère inflammatoire de l'anémie, la protéine C réactive sérique a été dosée sur du sang prélevé le matin à jeun sur tube sec. Les analyses ont été réalisées par la méthode immunoturbidimétrique, grâce à un analyseur Synchron CX 7 de Beckman. Selon les normes du Laboratoire de biologie clinique de l'INNTA, un taux supérieur à 6 mg/l traduit la présence d'une inflammation.(GALACTEROS etGOLDCHER, 1989)

### 2-1-3- Syndrome thalassémique

Une étude complète de l'hémoglobine a été réalisée chez tous les sujets étudiés, à la recherche des hémoglobinopathies potentielles. Cette analyse a été déterminée sur du sang veineux recueilli le matin dans un tube renfermant de l'EDTA K2.(MARENGO ROW, 1965)

Il s'agit de:

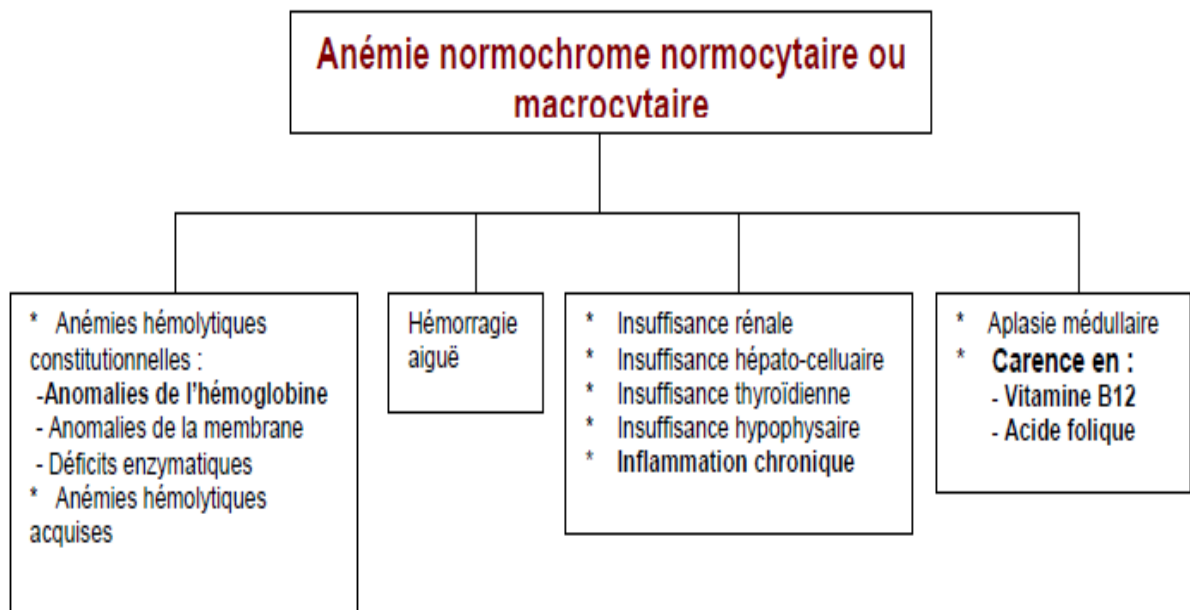
- une électrophorèse de l'Hb sur bande rigide d'acétate de cellulose à pH alcalin permettant la séparation des différentes fractions normales et anormales de l'Hb (HbA<sub>2</sub>, HbF, HbS, HbC, HbO<sub>arab</sub>, HbD,... etc) (MARENGO ROW, 1965);
- une électrophorèse de l'Hb sur citrate agar à pH acide permettant de différencier les fractions hémoglobiniques migrant au même niveau sur acétate de cellulose comme les HbS, D et G d'une part, et les HbC, O<sub>arab</sub> et E d'autre part(MARENGO ROW, 1965) ;

- une isoélectrofocalisation (IEF) sur couche mince de polyacrylamide en présence d'ampholines, plus résolutive pour confirmer les deux électrophorèses précédentes (MARENGO ROW, 1965);
- le dosage de l'HbA2 et des fractions anormales a été réalisé par élution sans coloration après électrophorèse sur bande souple d'acétate de cellulose à pH alcalin (MARENGO ROW, 1965);
- la détermination de l'HbF, quand elle est visible, est selon la méthode de Prembrey basée sur la résistance à la dénaturation alcaline de l'HbF (PREMBREY *et al.*, 1972).

Le Laboratoire de Biochimie de l'Hôpital d'Enfants a réalisé l'ensemble de ces dosages. (PREMBREY *et al.*, 1972)

## 2-2-Anémie normochromenormocytaire ou macrocytaire

Les anémies hémolytiques constitutionnelles ou acquises, les anémies des maladies chroniques (inflammation ou infection persistantes et néoplasie), les anémies par insuffisances endocriniennes, et les anémies carencielles (folates et vitamine B12) (SCHAISON, 1995)



Seuls les types d'anémie présentés en caractères gras ont fait l'objet d'une recherche étiologique.

**Figure 18:** étiologie de l'anémie normochromenormocytaire ou microcytaire (HABIB, 2002)

### 2-2-1- Carences en acide folique et en vitamine B12

Ces carences provoquent habituellement une anémie macrocytaire dite mégalo-blastique. La carence en folates peut être liée à une insuffisance d'apport alors que

l'insuffisance en vitamine B12 est rarement d'origine alimentaire sauf chez les végétaliens stricts où des cas ont été observés. Elle est surtout due à une malabsorption digestive, à un trouble du transport ou de l'utilisation ou enfin à des besoins accrus pendant la grossesse, l'allaitement ou la croissance. Pour détecter une éventuelle carence en ces deux vitamines, un dosage sérique a été réalisé sur du sang prélevé le matin à jeun sur tube en verre. (SCHAISON, 1995)

La vitamine B12 sérique a été dosée selon une technique immuno-enzymatique microparticulaire. Les folates sériques sont dosés selon une technologie par capture d'ions. (SCHAISON, 1995)

### **2-2-2- Anomalies de l'hémoglobine**

La drépanocytose provoque une anémie normochromenormocytaire ou macrocytaire caractérisée par une hémoglobine qualitativement anormale (substitution de la glutamine en position 6 de la chaîne  $\beta$  par la valine). Il y a également d'autres anomalies de l'Hb mais qui sont plus rares comme l'HbC. (HABIB, 2002)

Le dépistage de ces anomalies responsables de la plupart des anémies hémolytiques héréditaires a été réalisé sur l'ensemble de la population. (HABIB, 2002)



***CHAPITRE IV***

***L'anémie Ferriprive***

## CHAPITRE IV: L'anémie ferriprive

Les besoins en fer du sujet normal sont de l'ordre de 9 mg par jour chez l'homme et de 7 à 30 mg par jour chez la femme et l'enfant. La presque totalité de cette quantité est consommée par l'érythropoïèse. Les érythroblastes obtiennent essentiellement leur fer de la transferrine, protéine transporteuse qui est présente dans le plasma à la concentration normale de  $2\,500\text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}$  et qui, habituellement, n'est saturée de fer qu'au tiers environ. Le taux de fer sérique est normalement de l'ordre de  $1\,200\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$  chez l'homme (à cause de son imprégnation androgénique) et de  $1\,000\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$  chez la femme, l'enfant et l'eunuque. Les érythroblastes possèdent un mécanisme actif d'extraction du fer de la transferrine qui leur permet de couvrir leurs besoins même si le taux de saturation de cette protéine descend à 5 - 10 %, c'est-à-dire jusqu'à un taux critique de fer sérique de l'ordre de  $20\text{ à }300\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{l}^{-1}$ . (HARRISON et AROSIO, 1996)

Lorsque les besoins de fer cessent d'être couverts par l'alimentation, l'organisme fait appel à ses réserves qui sont constituées par la ferritine et l'hémosidérine du foie (hépatocytes et cellules de Kuppfer) et des cellules réticulaires de la rate et de la moelle osseuse. Cette mobilisation est effectuée par un échange de fer entre la ferritine des cellules et la transferrine du plasma, cette dernière étant devenue fortement dé saturée par l'activité des érythroblastes. L'anémie ferriprive ne se produit que lorsque les réserves sont vidées et que le taux de saturation de la transferrine s'abaisse en dessous du taux critique cité plus haut. (HARRISON et AROSIO, 1996)

Lorsque vient à manquer le fer, la synthèse de l'hème et donc celle de l'hémoglobine (Hb), deviennent insuffisantes mais la production de globules rouges (GR) est relativement peu affectée. L'anémie ferriprive sera par conséquent :

- hypochrome, les GR paraissent pâles et l'indice de coloration (IC) est inférieur à l'unité, (HARRISON et AROSIO, 1996)
- microcytaire, car l'Hb entre pour un tiers dans le volume du GR normal et surtout, la concentration en Hb globulaire sera abaissée. (HARRISON et AROSIO, 1996)

### 1-Définition de L'anémie ferriprive

L'anémie ferriprive se caractérise par une diminution de la concentration en Hb, donc par extension parfois abusive du nombre de globules rouges dans le sang et aussi, indirectement, de leur teneur en hémoglobine. Elle survient en raison d'un épuisement des réserves en fer, soit par carence d'apport ou d'absorption, soit par excès de pertes sanguines. Elle est le plus souvent causée par des pertes de sang aiguës ou chroniques, ou encore par, un manque de fer dans l'alimentation. En effet, l'organisme ne peut pas synthétiser le fer et doit donc le puiser

dans l'alimentation (apports quotidiens de 10 à 20 mg/j). Plus rarement, elle est attribuable à des problèmes d'utilisation du fer dans la fabrication de l'hémoglobine.(ABDELLI et *al.*, 2011)

## 2- Physiopathologie

L'anémie ferriprive est la plus fréquente des anémies. Un terme équivalent est celui d'anémie par carence martiale. Les réserves en fer de l'organisme et les pertes quotidiennes sont respectivement de 1 200 mg et de 1 mg chez l'homme, de 600 mg et 1,5 mg chez la femme. En pays industrialisés, les besoins sont normalement couverts par l'alimentation, mais le nombre croissant de personnes sédentaires et les exigences de l'esthétisme expliquent qu'une spoliation même minime ne puisse être compensée. La ferritine donne une estimation des réserves de fer de l'organisme. Son interprétation doit d'abord éliminer un état inflammatoire chronique, une affection maligne, une cytolysse ou une hyperthyroïdie, situations où la ferritine s'élève indépendamment de l'état des réserves.(ESPANEL et *al.*, 2007)

Les carences martiales entraînent une augmentation de l'absorption du fer qui, de 10 % peut passer à 30 %. Cette absorption nécessite un pH gastrique acide pour maintenir le fer sous forme de fer ferreux. L'anémie témoigne d'un déficit profond des réserves de l'organisme au point que la synthèse de l'hème s'en trouve ralentie. Chaque érythroblaste subit un nombre excessif de mitoses, d'où une diminution du volume globulaire. (ESPANEL et *al.*, 2007)  
Chez la femme, les besoins exigés pour une grossesse sont de 650 mg.(ESPANEL et *al.*, 2007)

Au cours du dernier trimestre de grossesse, on assiste à l'apparition d'une anémie de dilution.Chez le nourrisson, les besoins quotidiens sont de  $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . De plus, il existe chez lui une microcytose avec hypochromie physiologique avec une concentration en hémoglobine avoisinant les  $11\text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$ .(ESPANEL et *al.*, 2007)

## 3- Étiologie de l'anémie ferriprive

- L'anémie ferriprive est l'anémie la plus commune chez l'homme.(BOISSEL, 2005)

Les différentes variétés cliniques de l'anémie ferriprive relèvent d'une combinaison en proportions variables des 2 causes fondamentales suivantes :

### 3.1 Insuffisance d'apport de fer

Une insuffisance d'apport de fer peut être due à :

1. un apport alimentaire insuffisant ;
2. une mauvaise utilisation alimentaire :

- soit par manque d'acidité gastrique (qui normalement rend le fer plus résorbable en l'amenant à l'état ionisé); ce facteur joue chez les gastrectomisés et dans les gastrites avec anacidité;(BOISSEL, 2005)
- soit par malabsorption intestinale, notamment dans les stéatorrhées chroniques de toute nature, et chez les sujets porteurs de résections intestinales. (BOISSEL, 2005)

### 3.2 Accroissement des besoins en fer

Un accroissement des besoins en fer peut survenir :

1-physiologiquement, entre 4 mois et 2 ans, âge où l'enfant investit 6 à 8 mg de fer par jour dans son érythropoïèse; (ESPANEL et *al.*, 2007)

2-physiologiquement encore, chez la femme enceinte et pendant l'allaitement: chaque grossesse coûte environ 750 à 1 000 mg de fer, soit un cinquième des réserves normales;(ESPANEL et *al.*, 2007)

3-surtout, dans les états hémorragiques chroniques parce que les réserves de fer sont généralement épuisées dans ces cas. Au contraire, une hémorragie aiguë isolée, à moins d'avoir été très abondante, ne laisse derrière elle qu'un bref épisode où le sang présente le tableau de l'anémie ferriprive.(BOISSEL, 2005)

### 4-Les facteurs de risque de l'anémie ferriprive

L'anémie est l'une des pathologies à rechercher systématiquement lors de la présence de certains facteurs de risques tels que:

- la multiparité
- l'allaitement prolongé
- les saignements antérieurs à la grossesse
- les régimes alimentaires carencés (femmes végétariennes, d'Afrique du nord)
- les grossesses rapprochées (écart entre deux grossesses de moins d'un an)
- les grossesses multiples
- les âges extrêmes (< 18 ans ou > 40 ans), l'adolescence notamment
- une mauvaise situation socio-économique
- les antécédents d'anémie ferriprive, gravidique ou pas
- la géophagie : l'argile absorbée par certaines ethnies (africaines...) empêchant l'absorption intestinale du fer et pouvant être responsable de carences martiales sévères
- un contexte hémorragique durant la grossesse (placenta previa, métrorragies...)

(ABDELLI et *al.*, 2011)

## 5-Variétés cliniques

Dans le cadre des anémies ferriprives il est possible d'individualiser quelques syndromes particuliers. (BOISSEL, 2005)

### 5-1 - Anémie post-hémorragique chronique

Parmi les causes les plus fréquentes de l'anémie ferriprive il faut citer les hémorragies chroniques :

-D'origine digestive

Ulcère gastrique, cancer gastrique, hernie hiatale par roulement, hémorroïdes et ankylostomiase. (BOISSEL, 2005)

-D'origine gynécologique

Ménorragies et métrorragies (une menstruation normale représente en moyenne une perte de 50 mg de fer). (BOISSEL, 2005)

-Dues à une diathèse hémorragique

Les signes permettant de conclure à la persistance de sang après un épisode hémorragique aigu sont utiles à connaître. (BOISSEL, 2005)

### 5-2 - Chlorose (ou anémie hypochrome de la puberté féminine)

Propre au sexe féminin et survenant chez les adolescentes de 14 à 20 ans, la chlorose était très fréquente au début du XXe siècle mais a aujourd'hui pratiquement disparu. (GEORGIEFF, 2008)

Même sans traitement, le pronostic est bénin. Trois facteurs interviennent dans sa pathogénie:

- L'établissement des premières règles qui sont quelquefois trop abondantes; (GEORGIEFF, 2008)
- La poussée de croissance de la puberté qui va de pair avec un développement parallèle de la masse sanguine et crée à ce moment critique un accroissement momentané des besoins en fer. (GEORGIEFF, 2008)
- Un régime très pauvre en fer dû aux habitudes alimentaires. C'est certainement cet élément diététique qui est le plus important dans la cause de la rareté actuelle de ce syndrome. (GEORGIEFF, 2008)

### 5-3-Anémie dite « hypochrome essentielle » ou la chlorose tardive ou encore la choranémie achylique de Kaznelson

Plus fréquente que la chlorose, elle est, comme elle, pratiquement liée au sexe féminin (9 cas sur 10); cette anémie frappe surtout les femmes entre 30 et 50 ans, ainsi que les personnes ayant une alimentation pauvre en fer. (GEORGIEFF, 2008)

Sa pathogénie comprend une combinaison en proportions variables des facteurs suivants :

- des grossesses et allaitements répétés
- fréquemment l'une ou l'autre affection gynécologique (myome, endométrite, hyperplasie glandulokystique) responsable de ménométrorragies chroniques
- un régime quelquefois déficient en aliments riches en fer
- l'achlorhydrie (ou du moins l'hyposécrétion) gastrique Ce dernier facteur se retrouve avec une fréquence particulière. On a d'ailleurs noté le caractère souvent familial de l'affection ainsi que la fréquence avec laquelle, dans les familles atteintes, s'observent des cas d'anémie pernicieuse de Biermer. (BOISSEL, 2005)

#### **5-4- Anémie hypochrome de la grossesse**

Fréquente, même dans les classes aisées, elle s'observe plus souvent chez les plurigravides que lors d'une première grossesse. Sa fréquence, qui, dans nos régions, dépasse de loin celle de l'anémie hyperchrome de la grossesse, justifie la libéralité avec laquelle on peut administrer le fer aux femmes enceintes pendant la seconde moitié de la grossesse. (GEORGIEFF, 2008)

En fin de grossesse, on observe une dilution du sang sous action humorale, si bien que l'hémoglobine peut atteindre  $120 \text{ g}\cdot\text{l}^{-1}$  mais on ne peut la laisser descendre en dessous. De toute façon, la découverte d'une hypochromie pose l'indication formelle pour la thérapeutique martiale. (GEORGIEFF, 2008)

#### **5-5 -Anémie hypochrome du nourrisson**

Chez le nourrisson, une carence en fer a été associée à altérations du développement Psychomoteur et des problèmes de retard mental, (BELTRAN-NAVARRO et *al.*, 2011) Le colostrum et le lait maternel sont assez pauvres en fer. De plus lors de l'accouchement, le clampage précoce du cordon ombilical prive le nouveau-né d'une quantité significative de fer et d'hémoglobine qu'il aurait sinon reçu du placenta dans les 3 minutes suivant l'accouchement (ABALOS, 2009), le danger d'anémie ferriprive est écarté, mais elle est assez souvent observée entre 4 - 6 mois et 2 ans. (EDEN et MIR, 1997) et (DOMMERGUES et *al.*, 1989). Cette carence est fréquente, et peut être grave chez l'enfant prématuré ou chez le jumeau car ils naissent avec des réserves en fer insuffisantes. (STRAUSS et *al.*, 2003)

Ainsi le taux de ferritine et la mesure du volume de globules rouges en circulation mesurent mieux les effets hématologiques de la carence en fer que l'hématocrite du sang (KAZAL, 1996). il présente aussi une chute du taux de fer sérique après l'âge de 6 mois. (LOZOFF, 2007)

### **5-6 -Anémie ferriprive des affections gastro-intestinales**

Elle peut s'observer dans les affections qui suppriment l'acidité gastrique (gastrectomie, achylies de toute nature) ou interfèrent avec la résorption intestinale (stéatorrhées, fistules gastro-coliques, résections étendues, etc). Plus souvent cependant ces affections s'accompagnent d'une anémie macrocytaire due, généralement, à une déficience en acide folique. La découverte d'une anémie microcytaire hypochrome chez des sujets rentrant dans cette catégorie devra inciter à rechercher une cause d'hémorragies chroniques (ulcère d'une bouche d'anastomose, cancer, etc). (MADAN *et al.*, 2010)

### **5-7- Anémie de l'ankylostomiase (ankylostome duodénale)**

L'ankylostomiase se manifeste dans une atmosphère chaude et humide, donc dans les pays tropicaux mais aussi dans les mines de charbon. Elle n'entraîne de l'anémie que si le régime alimentaire du sujet est pauvre en fer. S'il y a très peu d'ankylostomes, on observe une stimulation de l'érythropoïèse mais si, par contre, il y a beaucoup de parasites, on observe une anémie très grave (les ankylostomes mangent littéralement les villosités du duodénum. (PEIRANO *et al.*, 2009)

## **6- Symptômes cliniques**

On peut diviser la symptomatologie en deux ordres de faits :

- l'anémie proprement dite,
- l'asidérose due à la carence en fer. (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

### **6-1 -Anémie**

Comme elle s'installe de manière insidieuse, l'anémie ferriprive est habituellement bien tolérée. Ses symptômes sont ceux de l'anémie pure. Le syndrome anémique associé à des degrés variables: pâleur, asthénie, dyspnée d'effort, céphalées, vertiges, acouphènes et lipothymie. Le teint est habituellement blanchâtre, exempt de nuance ictérique. La rate n'est en général pas palpable. On peut cependant sentir une pointe de rate dans 33 % des anémies hypochromes essentielles. (GEORGIEFF, 2008)

### **6-2 –Asidérose**

La carence en fer étend ses effets à toutes les cellules de l'organisme qui ont besoin de ce métal pour la synthèse d'un grand nombre d'enzymes, et notamment des cytochromes. Cette carence se manifeste par le syndrome d'asidérose, lequel frappe particulièrement les épithéliums qui, du fait de leur régénération continue, sont de grands consommateurs de fer. Les symptômes principaux sont d'ordre digestif et tégumentaire. (INSEL *et al.*, 2008)

### 6-2-1- Signes digestifs

La glossite est fréquente (28 % des cas) et douloureuse. La langue peut devenir lisse et luisante et présenter de petites ulcérations douloureuses. Dans l'ensemble la glossite sidéropénique est moins grave cependant que celle qui accompagne l'anémie pernicieuse ou anémie de Biermer. (LUKOWSKI et *al.*, 2010)

L'oesophagite est fréquente aussi et donne lieu au syndrome de Plummer-Vinson, encore appelé "dysphagie sidéropénique de Waldenström". Il s'agit d'une sensation de brûlure rétrosternale et d'une sensation d'arrêt des aliments dans le haut de l'oesophage, deux symptômes qui se manifestent immédiatement après chaque déglutition. À la radiographie on peut noter un petit défaut de remplissage de l'oesophage entre l'empreinte du cartilage cricoïde et l'empreinte de l'aorte. (LUKOWSKI et *al.*, 2010)

Ces signes cliniques et radiologiques disparaissent rapidement lors de la thérapie martiale, faisant ainsi la preuve de leur étiologie. (INSELE et *al.*, 2008)

Au niveau stomacal, on observe une hyposthénie gastrique c'est-à-dire une diminution du processus fermentatif de l'estomac se traduisant par des fermentations « anormales » plus fréquentes et plus intenses, une dilatation atonique de l'estomac et aussi une sécrétion chlorhydrique moindre: l'examen du suc gastrique après repas d'Ewald révèle de l'achlorhydrie dans 85 % des cas, et celle-ci est histamino-réfractaire dans la moitié des cas. L'endoscopie haute trouve une gastrite superficielle ou atrophique dans 80 % des cas. La constipation est fréquente. (CARTER et *al.*, 2010)

### 6-2-2- Signes tégumentaires

La peau est sèche. Elle présente parfois de petits troubles de la pigmentation (par exemple du vitiligo, ou encore, pour les peaux noires, une teinte grisâtre due à une dépigmentation diffuse). Il existe souvent des crevasses au dos de la main et au niveau des commissures labiales. Un prurit rebelle a été également signalé mais paraît rare. Les cheveux et les poils se raréfient et grisonnent prématurément. Les ongles cassent facilement et présentent un aspect caractéristique : ils deviennent concaves, mats et striés dans le sens de la longueur. (OTI-BOATENG et *al.*, 1998)

### 6-2-3 Autres signes

On a signalé chez les sujets carencés en fer de nombreux dérangements endocriniens, particulièrement une insuffisance génitale (aménorrhée chez la femme, impuissance chez l'homme). (MONGA et *al.*, 2010)

## 7-Les stades de L'anémie ferriprive

Hercbergen 1985, a proposé de distinguer trois stades selon l'importance de la déficience en fer:

### 7-1-la simple déplétion des réserves tissulaires

Caractérisée par une baisse isolée de la ferritinémie, inférieure à 12 µg/L, sans déficit de l'érythropoïèse. (HERCBERG, 1985)

### 7-2-la déplétion des réserves s'accompagnant d'une déficience de l'érythropoïèse

À l'hypoferritinémie s'associe une baisse de la sidérémie et de la saturation de la transferrine. À ce stade, plusieurs paramètres érythrocytaires sont anormaux : une diminution du volume globulaire moyen (VGM) et de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCHM), avec une augmentation du taux de protoporphyrine érythrocytaire et une diminution du taux de ferritine érythrocytaire ;(HERCBERG, 1985)

### 7-3-L'anémie ferriprive stricto sensu

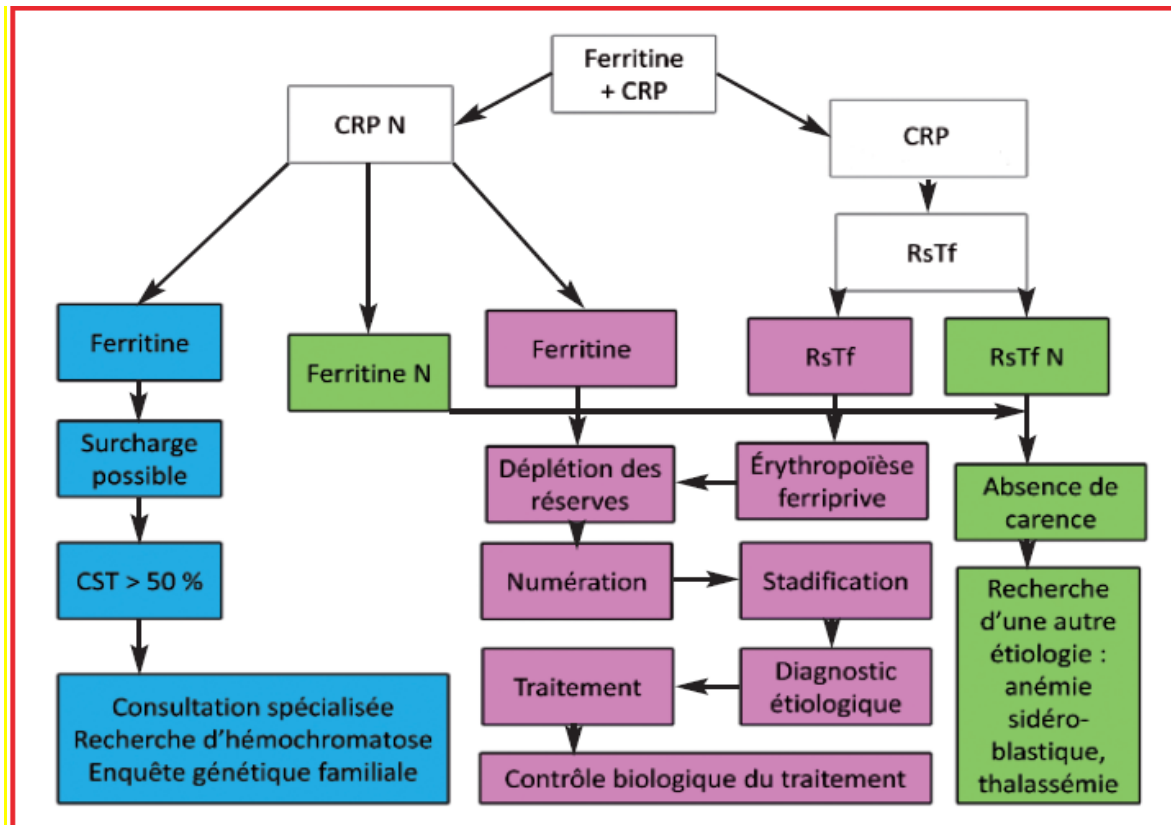
Caractérisée par une diminution du taux d'hémoglobine avec microcytose et diminution du CST.(HERCBERG, 1985)

## 8- Diagnostic

Des symptômes d'anémie ferriprive ou des signes biologiques précurseurs révélés par l'hémogramme nécessitent des examens de biologie médicale complémentaires.

Les prélèvements doivent être effectués en respectant les précautions suivantes: pas de traitement par le fer dans les huit jours précédents, pas de transfusion dans les 15 jours précédents, pas de traitement chélateur du fer. Les données de l'hémogramme sont évocatrices: en cas d'anémie ferriprive, les globules rouges sont petits (VGM < 82 fl), hypochromes (TCMH < 27 pg), et de formes très variables (anisocytose, avec élévation de l'indice de distribution des globules rouges).(ABDELLI et al., 2011)

L'étape suivante est la prescription de la ferritinémie et de la *C-reactive protein*(CRP) (Figure 19).(ABDELLI et al., 2011)



**Figure19** :Algorithme diagnostique du déficit en fer devant une anémie microcytaire hypochrome.(EDEN et MIR, 1997)

La ferritinémie est abaissée dans la carence en fer, le dosage de la CRP permettant d'éliminer un éventuel état inflammatoire chez le patient. D'autres examens permettent de confirmer le diagnostic d'anémie ferriprive et d'évaluer l'importance du déficit, principalement le CST, très diminué dans l'anémie par carence en fer, et le RsTf, dont le taux s'élève proportionnellement au déficit en fer. Les premiers signes biologiques sont une baisse de la ferritinémie avec, par rétrocontrôle, une augmentation de la transferrine, et donc de la CTF, puis diminution du fersérique et du CST. Apparaissent ensuite la microcytose (mitoses additionnelles par défaut "d'hémoglobinisation"), puis l'hypochromie et la diminution de l'Hb en dessous du seuil de référence. S'y associe souvent une thrombocytose modérée, qui ne joue aucun rôle dans le diagnostic. (INSEL et al., 2008)

Il y a quelques situations particulières qui nécessitent d'autres examens. En pédiatrie, il peut être nécessaire de faire également appel à la ferritine érythrocytaire, qui reflète mieux les réserves constituées in utero. (INSEL et al., 2008)

Chez l'insuffisant rénal chronique, il faut recourir au pourcentage d'hématies hypochromes (> 6 % en cas d'anémie), car la ferritine est généralement proche du seuil < 100

mg/L et le CST du seuil < 20 %. Ces deux examens sont alors moins informatifs de la carence martiale.(INSELet *al.*, 2008)

En médecine préventive, l'examen de dépistage de première ligne est le CST: s'il est inférieur à 16 %, la carence est à confirmer par le dosage de ferritine; s'il est compris entre 20 et 40 %, il n'y a pas de sidéropénie; s'il est supérieur à 50 %, la surcharge en fer est à confirmer par la ferritine et il sera nécessaire de rechercher une mutation du gène de l'hémochromatose (HFE), dont la prévalence est d'environ 1/200 avec orientation vers une consultation spécialisée en cas de gène muté.(EDEN et MIR, 1997)

**Tableau 09-** Diagnostic différentiel de l'anémie ferriprive. (EDEN et MIR, 1997)

Examens	Anémie ferriprive	Anémie inflammatoire	Anémie mixte	Thalassémie	Thalassémie + carence martiale
Hb	Basse	Basse	Basse	Basse	Basse
Ferritine ( $\mu\text{g/L}$ ) Femme = 20 à 150 Homme = 30 à 250 Enfants : 15 à 80	F : < 20 H : < 30 Enfants : < 15	N ou élevée	< 100	N	Basse
Ferritine érythrocytaire F = 3 à 24 attog H = 3 à 39 attog	< 3	N	N ou < 3		
CRP (< 6 mg/L)	< 6	> 20	> 6	< 6	< 6
Fer sérique (10 à 25 $\mu\text{mol/L}$ )	< 10	< 10	< 10	N	< 10
Transferrine (2 à 4 g/L)	> 4	2 à 4	2 à 4	2 à 4	> 4
CST (20 à 40 %)	< 16	N	N ou < 16	N	< 16
RsTf (0,8 à 1,8 mg/L)	> 1,8	0,8 à 1,8	> 1,8	0,8 à 1,8	> 1,8
Réticulocytes : contenu en Hb (28-35 pg)	< 28	28 à 35	< 28	< 28	< 28
Polyglobulie	Non	Non	Non	Oui	Oui

## 8-1- Analyses de laboratoire

### 8-1-1-Examen hématologique

#### 8-1-1-1- Mesures courantes

Le nombre de GR est « en principe » diminué, puisqu'il s'agit d'une anémie, mais dans les cas légers, il peut rester dans les limites de la norme. Il est rare qu'il descende en dessous de 3 millions /mm<sup>3</sup>. Le taux d'Hb s'abaisse davantage, l'anémie ferriprive étant hypochrome. L'indice de coloration (IC) est donc inférieur à 1 et le taux d'Hb globulaire est généralement compris entre 15 et 20 pg (picogramme) (N = 29 ± 2 pg). L'hématocrite est également plus affecté que le nombre de G.R. et se situe entre 20 et 35 %, du fait du caractère microcytaire de l'anémie. (INSEL et *al.*, 2008)

Le volume globulaire moyen est souvent de l'ordre de 55 à 75 microns<sup>3</sup> (N = 87 + -5 %), du fait de la minceur et de la diminution du diamètre des globules. La concentration moyenne d'Hb globulaire est abaissée, se situant souvent entre 25 et 30 % (N = 34 +- 2 %).

(MONGA *et al.*, 2010)

#### **8-1-1-2- Examen du frottis sanguin**

On notera surtout la pâleur de coloration des G.R., pauvre en Hb susceptible de fixer l'éosine du colorant. Certains globules sont presque dépourvus d'Hb et présentent une teinte polychromatophile. Beaucoup de G.R. ont un aspect « en anneau » du fait que leur Hb n'occupe que la périphérie du disque globulaire, laissant tout l'espace central décoloré. On observe une microcytose mais du fait de l'anisocytose, on peut rencontrer une minorité d'éléments de diamètre normal ou même augmenté, portant une charge en Hb normale. La poikilocytose est courante. (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

#### **8-1-1-3- Taux de réticulocytes**

Le taux de réticulocytes d'une anémie ferriprive non traitée est souvent normal, quelquefois abaissé; il s'élève après une hémorragie et se maintient à des valeurs modérément élevées en cas de persistance du saignement. (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

#### **8-1-1-4 -Résistance osmotique**

La résistance osmotique des G.R. est souvent normale ou légèrement accrue. (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

#### **8-1-1-5-Globules blancs et plaquettes**

Il existe souvent une légère leucopénie avec lymphocytose relative, sauf après une hémorragie où il se produit une réaction leucocytaire neutrophile. Le nombre des thrombocytes est en général normal. (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

#### **8-1-2- Examen de la moelle osseuse**

La ponction médullaire ramène en général une moelle richement cellulaire, dans laquelle le rapport granuloérythropoïétique est abaissé par suite d'une forte hyperplasie de la lignée rouge. On s'aperçoit ainsi que la pauvreté du sang en G.R. repose sur un blocage de la maturation. (CARTER *et al.*, 2010)

#### **8-1-3 -Données métaboliques**

Le taux du fer sérique est extrêmement abaissé, tombant souvent en dessous de 25 µg/100 ml. La concentration de la transferrine est au contraire augmentée, jusqu'au quadruple, de sorte que son taux de saturation devient minime. Le taux de ferritine est diminué. (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

La protoporphyrine globulaire est augmentée. La bilirubinémie est basse, à cause de la réduction de la masse d'Hb à cataboliser. Le plasma peut devenir quasi incolore. Les urines ont une teinte normale. (OTI-BOATENG et *al.*, 1998)

## 9- Traitement

### 9-1 -Fer

La seule thérapeutique valable, qui est remarquablement efficace, consiste en l'administration de fer "thérapeutique martiale". On le donnera par la bouche sous une forme chélatée à une petite molécule organique qui assurera son passage aisé à travers les cellules épithéliales de l'intestin grêle (fumarate, ascorbate, gluconate, citrate ammoniacal de fer). Les sels ionisés sont plus irritants pour le tube digestif et ne sont pas mieux résorbés que les chélates. (EDEN et MIR, 1997)

Pour améliorer la tolérance digestive, on commence par une dose faible que l'on augmentera graduellement. Les comprimés seront ingérés au moment des repas : la résorption est moins bonne mais la tolérance est meilleure. (EDEN et MIR, 1997)

L'excès de fer peut passer dans les selles et les colorer en noir (sulfure de fer).

L'ingestion de sels de fer par de petits enfants peut avoir des suites mortelles (dose létale = 900 mg de fer-métal par kg). L'antidote est la desferrioxamine.

La réponse à la thérapeutique se manifeste dès les premiers jours par l'apparition de réticulocytes. La montée du taux d'Hb est plus lente : on gagne en général 0,17 g/100 ml d'Hb par jour, soit environ 1 g/100 ml par semaine. (EDEN et MIR, 1997)

Le succès thérapeutique est assuré mais peut exiger plusieurs mois.

Indications de la voie parentérale = limitées aux quatre cas suivants:

- Fer per os = insuffisamment résorbé;
- Intolérance digestive telle que l'état de nutrition du malade en est compromis
- Patient incapable d'assurer lui-même la régularité de son traitement: déficients intellectuels, etc.
- Cas d'urgence (par exemple anémie ferriprive constatée à la fin de la grossesse)

L'administration du fer par voie parentérale se fait uniquement par injections. En effet, par voie sous-cutanée, il y a décomposition sur place d'une bonne partie du chélate, et par voie intra-veineuse, le fer est très toxique comme les autres métaux lourds (ceci est valable même pour les chélates). (EDEN et MIR, 1997)

### 9-2- Traitement accessoire

Les transfusions sont généralement superflues à moins qu'il n'y ait urgence ou en cas d'hémorragies persistantes. On ne donnera au début ni vit. B12, ni acide folique, ni aucun

autre facteur érythropoïétique, généralement inutiles et susceptibles de brouiller l'interprétation de la réponse au traitement martial. L'exception est le syndrome de malabsorption intestinale, où la déficience porte davantage sur l'acide folique que sur le fer. (CARTER *et al.*, 2010)

#### **10- Surveillance du traitement martial**

Une crise réticulocytaire est observée à partir du 5<sup>e</sup> jour. La seule correction de l'anémie ne suffit pas : il doit aussi avoir normalisation de la transferrine et de la ferritine. La persistance de l'anémie avec correction du syndrome biochimique doit faire rechercher une autre pathologie, par ex. une thalassémie mineure (électrophorèse de l'hémoglobine). (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

La persistance de l'anémie et du syndrome biochimique suggère un problème d'adhésion au traitement ou une malabsorption. L'injection IM, deux fois par semaine, de chélate de fer permet d'obtenir la guérison. (OTI-BOATENG *et al.*, 1998)

A decorative illustration of a stylized floral branch with intricate scrollwork and leaves, rendered in black and white. The branch curves upwards and then downwards, filling the left side of the page. The background features a faint, light-colored version of the same floral pattern.

***PARTIE***  
***PRATIQUE***



# ***CHAPITRE I***

***Matériels et***

***Méthodes***

**CHAPITRE I : Matériels et méthodes**

Pour la réalisation de cette étude on a utilisé le matériel suivant :

- centrifugeuse
- Bain marie
- l'Appareil de spectrophotomètre
- L'Appareil de l'automate (mythic 18)
- Thrombotimer(Auto-Start-System)
- L'Appareil de ferritine (Vidas)

**2-Méthodes**

Les 79 sujets sur les quelles sont effectuées les prélèvements appartiennent aux deux sexes (36 femmes, 32 hommes et 11 enfants) parmi les quelles on a 55 malades. Chaque malade doit être à jeun et ne doit pas avoir un médicament contenant du fer depuis 24 heures.

**2-1-Test de FNS (Numération-Formule Sanguine)**

Ce test de numération-formule sanguine (NFS) ou hémogramme comprend :

- La numération des éléments figurés du sang : globules rouges, blancs, plaquettes, éventuellement réticulocytes.(MASSON, 2011)
- Calcul des indices érythrocytaires : volume globulaire moyen (VGM), teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), à partir du dosage de l'hémoglobine et de la mesure de l'hématocrite.(MASSON, 2011)
- Le calcul du nombre et du pourcentage des différentes catégories de globules blancs (formule sanguine). (MASSON, 2011)

**2-1-1 Technique**

On met 5ml de sang dans un tube EDTA (éviter les anticoagulants liquides comme l'héparine afin d'éviter les erreurs de comptage dues à la dilution du sang par un excès de liquide). En cas de transport du prélèvement sur une longue distance, maintenir de préférence à +4°C. (MASSON, 2011)

En revanche, il faut être en repos car l'effort physique, même bref, peut provoquer des hyperleucocytoses. (MASSON, 2011)

- Mettre l'échantillon de sang dans l'automate munis de compteur optique électronique, qui est chargé de compter les globules rouges et les globules blancs, dose l'hémoglobine, calcule ou mesure l'hématocrite et les constantes érythrocytaires, établit la formule leucocytaire sous forme de chiffres et dessin électro-cardio.

Ces appareils sont précis, rapides et fiables.(MASSON, 2011)

### 2-1-2- Les valeurs Normales d'un hémogramme

**Tableau 10** : Valeurs Normales d'un hémogramme

Paramètre d'hémogramme	3 à 10 ans	Femme	Homme
Hématies (millions/mm <sup>3</sup> )	4,0-5,4	4.0 - 5.3	4.2 - 5.7
Hémoglobine (g/100 ml)	12.0 - 14.5	12.5 - 15.5	14.0 - 17.0
Hématocrite (%)	36 – 45	37 – 46	40 - 52
VGM (μ <sup>3</sup> )	74 – 91	80 – 95	80 - 95
TCMH (pg)	24 – 27	28 – 32	28 - 32
CCMH (%)	28 – 33	30 – 35	30 - 35
Leucocytes (/mm <sup>3</sup> x1000)	5000 – 11000	4000 – 10000	4000 - 10000
Réticulocytes (%)	0,2 - 0,8	0,3 - 0,8	0,3 - 0,8

### 2-2- Temps de prothrombine ou Temps de quick (Taux de prothrombine)

Ce test explore la voie extrinsèque (exogène) de la coagulation : la proconvertine (VII) mais aussi la prothrombine (II), la proacélerine (V), le facteur stuart (X). C'est le seul test à explorer la voie exogène de la coagulation. (MASSON, 2011)

#### 2-2-1-Technique

- On mesure 5ml de sang dans un tube de citrate de sodium à 3.8 % dans la proportion de volume d'anti-coagulant pour 9 volumes de sang en tube siliconé qu'on met dans la centrifugeuse après la séparation du sang en culot et sérum on prélève de ce dernier par la micropipette de 100 μl qu'on verse dans la cupule qui sera chauffée par la Thrombotimer on ajoute 200 μl de réactif pendant ( 10min/ 25 tours) pour obtenir le résultat sous forme de chiffre. (MASSON, 2011)

- **Remarque**

On mesure le temps de coagulation à 37°C d'un plasma recalcifié mis en présence de facteur tissulaire et de phospholipides (thromboplastine) qui active le X et court-circuite l'intervention des facteurs XII, XI et IX. (MASSON, 2011)

- La mesure s'effectue aujourd'hui à l'aide d'appareils automatiques.

#### 2-2-2- Les valeurs normales du taux de prothrombine - INR

**Tableau 11**: Valeurs normales du taux de prothrombine - INR

Paramètre de protrombine	TP (%)	INR
--------------------------	--------	-----

Prévention des thromboses veineuses	30 - 40	2 - 3
Phlébite ou embolie en évolution	25 - 40	2 - 4
Prévention des thromboses récidivantes	25 - 40	2 - 4
Prévention des thromboses artérielles	20 - 30	3 - 4.5
Prophylaxie opératoire	30 - 40	2 - 3
Patient porteur de prothèse cardiaque	20 - 30	3 - 4.5

### 2-3- Test de ferritine

La ferritine est une protéine de stockage du fer, qui est surtout présent à l'intérieur des cellules (elle ne fait que transiter dans la circulation sanguine). Elle permet de réguler l'absorption intestinale du fer en fonction des besoins. (MASSON, 2011)

#### 2-3-1-Technique

- On met 0,5 ml de sang dans un tube sec ou de citrate de sodium dans la centrifugeuse ,à jeun (les lipides sérique perturbent le dosage). Inutile d'interrompre un éventuel traitement martial préalable.
- Puis on met l'échantillon dans l'appareil de ferritine pour obtenir leur valeur.

#### 2-3-2-Valeurs normales de ferritine

- **chez la femme:** 30 à 150 µg/L

-**chez l'homme:** 60à 300 µg /L

-**chez l'enfant:** d'importantes variations inter-individuelles rendent délicate l'interprétation de ce dosage. (MASSON, 2011)

### 2-4- Test de fer sérique

Le dosage du fer est suivi de la mesure de la capacité de latente de saturation de la sidérophiline (CL).

Quantité de fer qu'il est nécessaires d'ajouter au sérum pour saturer la protéine de transport. On en déduit la « capacité totale de fixation »(CT) de la transferrine (sidérophiline), encore appelée capacité totale de saturation de la sidérophiline(CTSS). (MASSON, 2011)

#### 2-4-1-Technique

- Après avoir prélevé 5 ml de sang dans un tube sec et l'avoir mis dans la centrifugeuse et après séparation du contenu du sang, on prélève 2 fois de 200 µl du sérum.
- On prend 4 tubes :
- **Tube1** : contient 1000µl de réactif 1 + 200µl eau distillée + 50 µl de réactif 3.

- **Tube2** : contient 1000 µl de réactif 1 +200 µlétalon +50µlde réactif 3.
- **Tube3** : contient 1000 µlde réactif 1+ 200 µl sérum du malade.
- **Tube4** : contient 1000µl de réactif 1+200 µlsérum du malade +50µl de réactif 3.
- Les quatres tubes seront incubés dans un bain marie de 5 à 10 minet analysés individuellement dans le spectrophotomètre ou on obtient les résultats sous forme de rapport chiffré
- **Remarque**
  - Le fer sérique est soumis à un rythme nyctéméral sa concentration étant plus élevée d'au moins 30% le matin et à des fluctuations d'un jour à l'autre.

Prélever le matin, répéter les dosages.(MASSON, 2011)

#### 2-4-2-Valeurs normales du fer sérique

**Tableau 12** : Valeurs normales du fer sérique

Type	Par litre	Pour 100ml
Homme	10 - 30 µmol /l	60 - 170 µg / 100 ml
Femme	9 - 28 µmol /l	50 - 160 µg / 100 ml
Nouveau-né	20 - 35 µmol /l	110 - 200 µg / 100 ml



## ***CHAPITRE II***

***Résultats et***

***Discussion***

## CHAPITRE II : Résultats et discussion

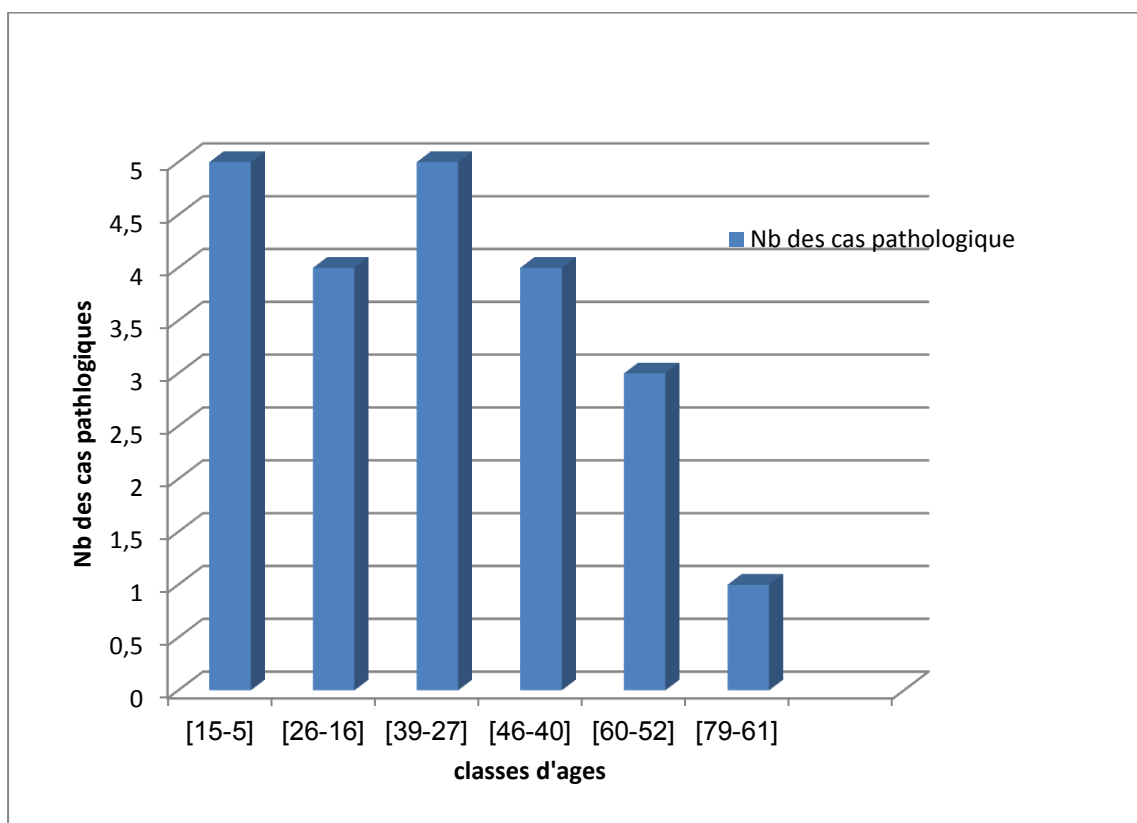
Durant notre étude qui s'est étalée sur une période de trois mois allant du mois de janvier jusqu'au mois de mars au niveau de l'hôpital \* Ben Amor Djilani \*. A cet effet nous avons procédé à l'application des différents examens biologiques permettant le diagnostic de l'anémie ferriprive et d'étudier la répartition de cette dernière selon le sexe et les différentes tranches d'âge.

### 1-Résultats

#### 1-1-Répartition des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe masculin :

**Tableau 13:** Nombre des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe masculin

classes d'âges	[5-15]	[16-26]	[27-39]	[40-46]	[52-60]	[61-79]
Nb des cas pathologique	5	4	5	4	3	1



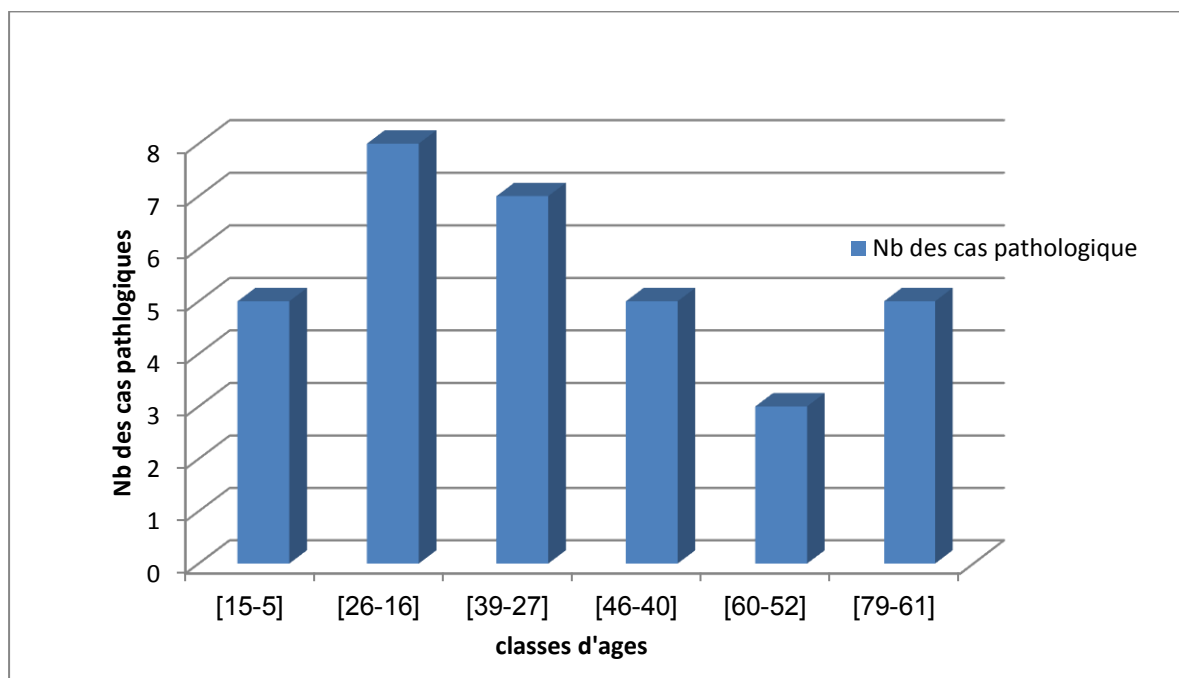
**Figure 20 :** NB des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe masculin

La représentation du nombre des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe masculin, montre que les classes les plus touchées sont celles des sujets âgés de 5 à 46 ans et le taux des cas pathologiques est diminué chez les sujets âgés de 52 à 79 ans.

## 1-2-Répartition des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe féminin :

**Tableau 14:**NB des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe féminin

classe d'âge	[5-15]	[16-26]	[27-39]	[40-46]	[52-60]	[61-79]
Nb des cas pathologique	5	8	7	5	3	5



**Figure 21 :**NB des cas pathologiques selon les classes d'âges chez le sexe féminin.

La représentation du nombre des cas pathologique selon les classes d'âges chez le sexe féminin, montre que les classes les plus touchées sont celles des sujets âgés de 16 à 39 ans par rapport aux autres tranches d'âges.

## 2-Discussion :

D'après nos résultats nous constatons que la fréquence de cette maladie est très élevée chez le sexe féminin (60%) par rapport au sexe masculin (40%). D'après les tests effectués, il paraît que :

Le taux d'Hb est gravement diminué ce qui confirme l'existence d'une anémie, le taux de VGM réduit indique que cette anémie est microcytaire. Concernant le taux diminué de la CCMH et le TCMH indique que c'est une anémie hypochrome ainsi que le fer sérique à taux bas confirme que cette anémie est microcytaire hyposidérique.

L'abondance de cette maladie chez le sexe féminin est due à la physiologie féminine qu'est le facteur essentiel; comme la grossesse, l'allaitement .....etc.

Elle s'incrimine les pertes sanguines au cours des menstruations et pendant

l'accouchement. En plus des pertes de sang, leurs besoins augmentent particulièrement au cours des grossesses et de l'allaitement.

➤ Pendant la grossesse, l'anémie ferriprive est répandue car la mère a besoin de fer supplémentaire pour fabriquer le sang nécessaire à l'expansion de son volume sanguin (augmentation de 20 %) et aussi pour assurer les besoins du placenta et du fœtus en plein développement. (HABIB, 2002)

➤ Ainsi, pendant la seconde moitié de la grossesse, bien qu'il ait été montré que les femmes enceintes absorbaient plus de fer provenant de la nourriture, même chez les femmes en bonne santé, les besoins en fer sont très difficiles à couvrir par l'alimentation). Aussi les grossesses rapprochées (le temps suffisant entre deux grossesses au moins d'un an) (HABIB, 2002)

➤ Plusieurs aliments ou nutriments sont susceptibles de diminuer l'absorption du fer alimentaire. C'est le cas entre autres, du thé. L'effet inhibiteur de l'absorption du fer non hémérique est attribué aux flavonoïdes (polyphénols) qu'il contient. (HABIB, 2002)

D'après la bibliographie et les résultats obtenus dans cette étude on peut dire que les femmes sont plus exposées à cette maladie à cause des grossesses qui provoquent des pertes physiologiques évaluées à 680 mg de fer par grossesse. La fréquence de l'anémie ferriprive chez les hommes est due essentiellement par les pertes de sang chronique d'origine digestive ainsi que la malnutrition.

Concernant la fréquence de la maladie chez les enfants est assez importante, ce qui peut s'expliquer par la rupture précoce de l'allaitement, le régime alimentaire pauvre en fer.



***Conclusion***

***Générale***

## **Conclusion**

La plus grave conséquence de la carence en fer est l'anémie ferriprive qui est une anémie microcytaire hypochrome sidéropénique, des diminutions de la production des globules rouges.


A travers notre étude réalisée sur 54 cas dont 21 hommes, 33 femmes, ces résultats montrent qu'il y a dominance des cas pathologiques chez le sexe féminin, avec un pourcentage de (60%) par rapport au sexe masculin (40%), donc les femmes représentent la tranche la plus souffre de l'anémie ferriprive à cause des cycles menstruels, l'accouchement, les grossesses rapprochées et l'allaitement.

Tandis que l'apparition de la maladie chez les hommes due essentiellement aux troubles gastro-intestinales, la mal nutrition et certaines mauvaises habitudes tel que la consommation abusive du thé à la cour ou juste après les repas.

Le diagnostique est basé sur l'étude des paramètres de l'hémogramme tel que Hb, VGM, CCMH et biochimique à travers le dosage du fer sérique.

En fin, pour mieux prévenir l'anémie, il faut enrichir notre alimentation par des aliments riches en fer.

De prescrire des médicaments à base du fer surtout pendant la période du grossesse.

A decorative floral illustration in black and white, featuring intricate scrollwork and leaves. The illustration is positioned on the left side of the page, extending from the top to the bottom. The text is centered to the right of the illustration.

*Référence*  
*Bibliographique*

## **Les références bibliographiques**

1. ABALOS E, 2009-Moment du clampage du cordon ombilical chez le nouveau-né à terme: effet sur les résultats maternels et néonataux: Commentaire de la BSG (dernière révision: 2 mars2009). Bibliothèque de Santé Génésique de l'OMS; Genève: Organisation mondiale de la Santé.
2. ABDELLAHMB, 2013-prévalence de l'anémie chez les donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine de nouakchott-mém: Master-université de nouakchott-24p.
3. ABRAHAM Ng, DRUMMOND Gs, LUTTON Jd, KAPPAS A, 1996-The biological significance and physiological role of hemeoxygenase. *Cell PhysiolBiochem*.6.129-168.
4. ANNAIX V, CORBEL Eb, 2009- Marqueurs actuelles et perspective In: Biochimie métabolique. Lenevière DURANT, JeaneLoius BEAUDEUX. Lavoisier.1Ed.France.227-240.
5. ANNE LOUISON F, 2013-L'anémie de la femme enceinte dans l'Ouest Guyanais : diagnostic et mise en place d'actions coordonnées par le réseau Périnatal Guyane autour d'un chemin clinique, Mém. Master 2, université de LORRAINE, 39p.
6. ANONYMES, 1980 - Le fer dans l'alimentation du nourrisson. Société française de pédiatrie. Comité de nutrition. *ArchFrPédiatr*. 37. 337-343
7. ATAKOUMA D, 1986- Etude des rétentions des carences martiales et foliques de la femme enceinte sur nouveau né considération cliniques et biologiques. Thèse de doctorat en médecine. Université du Benin faculté des sciences médicales et biologiques. Benin. 176p.
8. AUZOU P, 1997- le grand atlas de l'anatomie. Paris.144.
9. BARROUTAS, BEHOUOU S,2001-contribution à l'étude biochimique de l'anémie hémolytique congénitale. Mém. Centre universitaire cheik LARBI TEBESSI .58p
10. BELTRÁN-NAVARRO B, MATUTE E, VÁSQUEZ-GARIBAY E, ZARABOZO D, 2011-Effect of Chronic Iron Deficiency on Neuropsychological Domains in Infants ; *Child Neurol*.
11. BERNARD J, LEVY j P, VARET B, CLAUREL JP, RAIN JD, SULTANT Y, 1998- Abrèges d'hématologie- Paris-156p.
12. BINET C, 2009- Anémie par carence martiale. *Hématologie- France*-56p.
13. BOVY Ch, 2006-Influence de l'activité érythropoïétique sur le métabolisme et le monitoring martial : un rôle pour les indices des érythrocytes matures. Thèse de DOC. Université de LIEGE : FAC MD. 126p.

14. BOISSEL,2005-anémie par carence martiale-hématologie-5-6.
15. BRAUN Jp, BACHELLERIE R, GUELFY Jf, LEBRETON, 2001-Métabolisme du fer et exploration de ses troubles chez le chien In: Médecine vétérinaire -515-521.
16. BRETON- GORIUS J, REYES F, ROCHANT H, ROSA P, VERNANT J, 1992- L'hématologie de Bernard Dreyfus- Paris-75-80.
17. BRISSOT P, COL L, TROADEC L, 2004- Grandes découvertes biologiques et moléculaires In : données actuelles sur le métabolisme du fer - impact clinique-Paris- 74p.
18. CANONNE-HERGAUX F, GRUENHEID S, PONKA P, GROS P, 1999-Cellular and subcellular localization of the Nramp2 iron transporter in the intestinal brush border and regulation by dietary iron. *Blood*. 93. 4406-4417.
19. CARTER RC, JACOBSON JL, BURDEN MJ, ARMONY-SIVAN R, DODGE NC, ANGELILLI ML, LOZOFF B, JACOBSON SW, 2010- Iron deficiency anemia and cognitive function in infancy *Pediatrics*.126(2):427-34.
20. CAZZOLA M, MERCURIALI F, BRUGMARA C, 1997- use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood*. 89. 4248-4267.
21. CURVAT D, 2013-Impact d'une carence martiale sans anémie sur la performance sportive, intérêt d'une supplémentation?. Thèse de DOC. Université: Fourier Joseph Fac de pharmacie de Grenoble. 137p.
22. DALLMAN PR, SIIMES MA, STEKEL A, 1980- Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr*.33 .86-118.
23. DAOU N,2008- Identification de nouveaux facteurs hôtes-dépendants chez *Bacillus cereus* Caractérisation moléculaire et fonctionnelle d'IlsA, une protéine de surface essentielle pour l'acquisition du fer au cours de l'infection .thèse doctorat en Microbiologie. l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement (Agro Paris Tech).l'Université Saint Joseph de Beyrouth (USJ). Paris.169p.
24. DELANGHEJr, LANGLOIS Mr, BOELAERT Jr,VAN ACKER J,VANWANZEELE F, 1998-Haptoglobin polymorphism, iron metabolism and mortality in HIV infection. *Aids*.12. 1027-1032.
25. DEMARMELS- BIASIUTTI F, 2009-Régulation du métabolisme du fer : Dernières acquisitions. *Forum Med Suisse*- 9(36) :630 - 632.
26. DIALLO D, BLOT I, TCHERNIA G, 1999-Déficit en fer et grossesse : retentissement sur le nouveau-né. *Hématologie*. 5. 216-222.
27. DOMMARGUES JP, ARCHAMBEAUD MP, DUCOT B, GERVAL Y, HIARD C, ROSSIGNOL C, TCHERNIA G,1989-Iron deficiency and psychomotor development

- tests. Longitudinal study between 10 months and 4 years of age; Arch FrPediatri.46(7):487-90.
28. DONOVAN A, BROWNLIE A, ZHOU Y, SHEPARD J, PRATT SJ, MOYNIHAN J,2000-Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporte+r. Nature.403. 776-781.
29. DREYFUS B, 1992Hématologie. Ed. Flammarion.265p
30. DUPIN H, 1992-Appports nutritionnels conseillés pour la population française. Rapport du centre national de coordination des études et recherches sur l'alimentation (CNERNA). Paris : éditions techniques et Documentation Lavoisier-98-122.
31. EDEN AN, MIR MA, 1997-Iron deficiency in 1- to 3-yearold children. A pediatricfailure ?; ArchPediatriAdolesc Med; 151(10):986-8
32. ELAINE N, MARIE B, 2008-Biologie humaine principes d'anatomie et dephysiologie. 8<sup>e</sup>édition Pearson éducation. Paris-450.
33. ESPANEL C, KAFANDO E, HÉRAULT B, PETIT A, HÉRAULT O, anémie ferriprives: signes d'appel, diagnostic et prise en charge-transfusion clinique et biologique, 2007,14 :21-24.
34. EVEILLARD,2012- Métabolisme du fer. 11p.
35. GALACTEROS Fr., GOLDCHER A. Les anémies hypochromes microcytaires. EncyclMédchir (Paris-France), sang, 13003 A10, 3-1989, 16p.
36. GANZ T, 2005- Hpcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. Best Pract Res ClinHaematol. 18: 171-182.
37. GEORGIEFF MK, 2008-The role of iron in neurodevelopment: fetal iron deficiency and the developing hippocampus; BiochemSoc Trans. 36(Pt 6) :1267-71
38. GREGORY CJ, EAVES AC, 1978- three stages of erythropoietic progenitor cell differentiation distinguished by a number of physical and biologic properties. Blood. 527-537. 51.
39. HABIB M'Barek, 2002-ANEMIES EN TUNISIE Causes et Mesures d'Intervention. Thèse de DOC, Faculté de Médecine de Tunis, Laboratoire de Parasitologie, 136 p.
40. HARRISON PM, AROSIOP,1996- The ferritins: molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *BiochimBiophys Acta*; 1275 : 161-203
41. HERCBERG S,1985- La carence en fer en nutrition humaine, Paris : éditions médicales internationales.276p

42. HUET G, HAMDANE M, MARTIN A, 2011- Enseignements dirigent biochimie et biologie moléculaire : exploration biochimique du foie. Université de Lille II Faculté de Médecine Henri Warembourg. France. 20p.
43. INSEL BJ, SCHAEFER CA, MCKEAGUE I, SUSSER ES, BROWN AS, 2008-Maternal iron deficiency and the risk of schizophrenia in offspring; Arch Gen Psychiatry; 65(10):1136-44
44. KAZAL LA Jr, 1996-Failure of hematocrit to detect iron deficiency in infants; J FarmPact; 42(3):237-40
45. KOURA KG, 2012- Conséquences de l'anémie maternelle sur le jeune enfant de la naissance à 18 mois de vie. Thèse de DOC, Université: Pierre et Marie CURIE, 283p.
46. KOURY MJ, BONDURANT MC, 1990- erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells Science. 248 (4953). 378-881.
47. LAMY Pj, DURIGOVA A, JACOT W, POUDEIROUX S, ROQUES S, MONTELS F, 2012- Métabolisme du fer et cancer du sein : connaissances et perspectives .Anale de Biologie Clinique. 70(4): 387-396.
48. LENTNER C, 1981-Tables scientifiques Geigy. Bâle. éditions Ciba- Geigy,77-87.
49. LOZOFF B, 2007-Iron deficiency and child development; Food NutrBull. 2007 Dec; 28(4Suppl):S560-71
50. LUKOWSKI AF, KOSS M, BURDEN MJ, JONIDES J, NELSON CA, KACIROTI N, JIMENEZ E, LOZOFF B, 2010-NutrIron deficiency in infancy and neurocognitive functioning at 19 years: evidence of longterm deficits in executive function and recognition memory, Neurosci; 13(2): 54-70
51. ABDALLAHI BOLLAHI M, mars 2013- Prévalence de l'anémie chez les donneurs de sang au centre national de transfusion sanguine de Nouakchott, Mém. master 2, université de Nouakchott 24 p.
52. MADAN N, RUSIA U, SIKKA M, SHARMA S, SHANKAR N, 2010-Developmental and neurophysiologic deficits in iron deficiency in children ; Indian J Pediatr; 78(1):58-64.
53. MARENGO ROW AJ. 1965-Rapid electrophoresis and quantitation of hemoglobin on cellulose acetate. J Clin Pathol; 18: 790-792.
54. MAROLLA M, LEFRERE F, TRAINEAU R, 2008-hématologie. Transfusion sanguine et soins infirmiers.200p.
55. MASSON M, 2011-250 EXAMENS DE LABORATOIRE Prescription et Interprétation René Caquet 11<sup>e</sup> édition, Paris,424 p.

56. MAXWELL Ph, OSMOND Mk, PUGH Cw, 1993 -identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. *Kidney int.* 44(5).1149-1162.
57. MAXWELL PH, FERGUSON DJ, NICHOLLS LG, 1997-the interstitial response to renal injury: fibroblast-like cells show phenotypic changes and have reduced potential for erythropoietin gene expression. *Kidney Int.* 52 (3). 715-724.
58. MONGA M, WALIA V, GANDHI A, CHANDRA J, SHARMA S, 2010-Effect of iron deficiency anemia on visual evoked potential of growing children ; *Brain Dev*; 32(3) :213-6.
59. MORGANE H,1983- Chelator-mediated iron efflux from reticulocytes. *BiochimBiophysActa.* 50:733-739.
60. OTI-BOATENG P, SESHADRI R, PETRICK S, GIBSON RA, SIMMER K, 1998-Iron status and dietary iron intake of 6-24- month-old children in Adelaide ; *J Paediatr Child Health*; 34(3) :250-3
61. PEIRANO PD, ALGARÍN CR, CHAMORRO R, REYES S, GARRIDO MI, DURAN S, LOZOFF B, 2009-Sleep and neurofunctions throughout child development : lasting effects of early iron deficiency ; *J PediatrGastroenterolNutr*;48 Suppl1 :S8-15
62. PIPERNO A, 1998- Classification and diagnosis of iron overload. *Haematologica.* 83: 447-455.
63. POSS Kd, TONEGAWA S, 1997- Hemeoxygenase 1is required for mammalian iron reutilization. *ProcNatlAcadSciUSA.* 94. 10919-10924.
64. PREMBREY ME, Mc WAD P, WEATHERALL DJ,1972- Reliable routine estimation of small of foetalhemoglobin by alkali denaturation. *J ClinPathol*; 25: 738-740.
65. PREZIOSI P, HERCBERG S, GALAN P, DEVANLAY M, CHEROUVRIER F, 1994- Iron status of a healthy French population: factors determining biochemical markers. *Ann NutrMetab.* 38. 192-202
66. PUY H, 2011- Les Facteurs de l'érythroïèse- 16p.
67. ROBERT D, VIAN B, 2013-éléments de biologie cellulaire. 4<sup>e</sup> édition. Paris. 446p.
68. SAUBERLICH H E. Laboratory tests for the assessment of nutritional status: Iron. Ed. CRC Press,Second Edition, 1999, 26p.
69. SCHAISON G., BARUCHEL A., Le Blanc T;1995-Références des normes biologiques : valeurs de référenceen hématologie pédiatrique. In: *Hématologie de*
70. SIDANI S, 2011-L'exploration de l'érythroïèse via le taux sérique des récepteurs solubles de la transferrine (RS-TF) chez les sujets anémiques. Thèse magister. FAC SNV : Département de biochimie. 128p.

71. STRAUSS RG, MOCK DM, JOHNSON K, MOCK NI, CRESS G, KNOSP L, LOBAS L, SCHMIDT RL, 2003- Circulating RBC volume, measured with biotinylated RBCs, is superior to the Hct to document the hematologic effects of delayed versus immediate umbilical cord clamping in preterm neonates ; *Transfusion*. 43(8):1168-72
72. UZEL C, CONRAD ME, 1998 -Absorption of heme iron. *Semin Hematol*.35. 27-34.
73. VIATTE L, 2006- Mode d'action de l'hepcidine, nouvelle hormone du métabolisme du fer, et son implication dans l'hémochromatose-Université Paris 7 –Denis diderotufr biologie et sciences de la nature. Thèse de doctorat en Physiologie du développement et de la différenciation cellulaire-Paris.189p.
74. WALTER A, TICHELLI A, TISSOT J-D, KORTE W, DEMARMELS-BIASIUTTI F, PUGIN P, GOEDE J, 2010- Postière sur métabolisme du fer. *Ifor Pharma*. 112p.
75. WHO/UNICEF/UNU,1998-Iron deficiency indicators for assessment and strategies for prevention. Report of a conjoint WHO/UNICEF/UNU consultation, Geneva.48p
76. YAMEOGO P ,2009- Contribution à l'étude des paramètres hématologiques chez les femmes enceintes atteintes d'un alpha thalassémie au centre médical saint Camille de Ouagadougou , université de Ouagadougou, 55 p.
77. ZAKIN Mm, 1992- Regulation of transferrin gene expression. *FASEB J*. 6 : 3253-3258. 101.
78. ZANDECKI M ,2006- Métabolisme du fer chez l'homme, Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers France. *Hématologiebiologique*. France. 10p.
79. ZOFFRAN M, 1997- Le grand atlas de l'anatomie. Editions AUZOU Ph; Paris, 144p.



*Annexes*

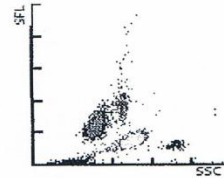
N°Echant.: 8  
 Pat. ID: 14/8506  
 Nom:  
 Comments:

Rack: Tube: 0 03/12/2014 09:41:17  
 Serv.: Dr.:  
 EXT Naiss.: Sexe: Female  
 ID Inst.: XT-2000i-1

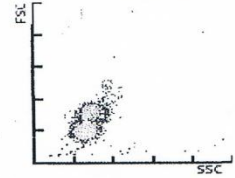
Positif  
 Compt.

GB	8.24	[10 <sup>3</sup> /uL]		
GR	4.18 -	[10 <sup>6</sup> /uL]		
HBG	9.8 -	[g/dL]		
HCT	31.8 -	[%]		
VGM	76.1 -	[fL]		
TCMH	23.4 -	[pg]		
CCMH	30.8 -	[g/dL]		
PLQ	319	[10 <sup>3</sup> /uL]		
IDR-SD	45.6	[fL]		
IDR-CV	16.7 +	[%]		
IDP	9.6	[fL]		
VPM	9.3	[fL]		
P-RGC	19.4	[%]		
PCT	0.30	[%]		
NEUT	5.17	[10 <sup>3</sup> /uL]	62.8	[%]
LYMPH	2.49	[10 <sup>3</sup> /uL]	30.2	[%]
MONO	0.39	[10 <sup>3</sup> /uL]	4.7	[%]
EO	0.16	[10 <sup>3</sup> /uL]	1.9	[%]
BASO	0.03	[10 <sup>3</sup> /uL]	0.4	[%]
RET		[%]		
IRF		[%]		
LFR		[%]		
MFR		[%]		
HFR		[%]		

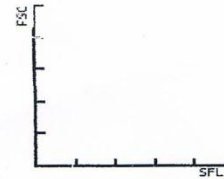
DIFF



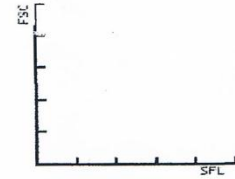
WBC/BASO



RET



PLT-O



RBC



PLT

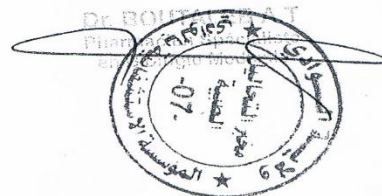


*Anémie Normale Hypochrome Microcytaire*

GB Message(s) IP

GR/RET Message(s) IP  
 Anémie

PLQ Message(s) IP



**B - CAPACITE TOTALE DE FIXATION DU FER****PRINCIPE**

La capacité totale de fixation du fer est évaluée après saturation de la transferrine par une solution de fer et adsorption de l'excès sur hydroxycarbonate de magnésium. La détermination du fer est ensuite réalisée à l'aide du coffret fer ferrozine

**REACTIFS**

<b>Réactif 1</b>	Fer	5 mg/l
Solution saturante de fer		89,5 $\mu$ mol/l
<b>Réactif 2</b>	Hydroxycarbonate de magnésium	
Adsorbant		

**PREPARATION ET STABILITE**

Les réactifs sont prêts à l'emploi et stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette.

**ECHANTILLONS**

Sérum non hémolysé. Le prélèvement peut être conservé 7 jours entre 2 et 8°C ou plusieurs semaines congelé à - 20°C.

**MODE OPERATOIRE**

Echantillon	1 ml
Réactif 1	2 ml
Mélanger, incuber 5 minutes puis ajouter:	
Réactif 2	2 mesures pleines environ 200 mg.
Attendre 20 minutes en agitant plusieurs fois. centrifuger 10 minutes à environ 3000 tr/mn.	

**Détermination de la C.T.F.**

Doser le fer dans le surnageant

En cas de dosage du fer et de la capacité totale de fixation, il est souhaitable de commencer par la saturation de la transferrine et ensuite de mener parallèlement le dosage du fer sérique et de la capacité totale de fixation.

Tenir compte de la dilution 1/3 pour le calcul.

**VALEURS USUELLES**

44,5 - 73,5  $\mu$ mol/l  
249 - 412  $\mu$ g/dl

**NOTE**

La contamination par le fer étant une des causes principales d'erreur, l'usage de pipettes et de cuves en matière plastique et à usage unique est recommandé.

**BIBLIOGRAPHIE**

Persijn et al Clin. Chem. Acta 35,91 (1971)  
Stookey L. Anal. Chem. 42,779 (1970)  
Williams et al. Clin. Chem. 23,237(1977)

# Biomaghreb



## PRESENTATION

Réf. 200643 :

Fer : 250 Tests      R1 : 5 x 100 ml  
                                  R2 : 1 x 5 g  
                                  R3 : 1 x 12 ml  
                                  R4 : 2 x 10 ml

TIBC : 100 Tests      R1 : 2 x 100 ml  
                                  R2 : 2 x 10 g

## A - FER FERROZINE

### PRINCIPE

A pH 4,8 le fer Ferrique (Fe<sup>+++</sup>) est libéré instantanément de la transferrine. L'acide ascorbique le réduit en fer ferreux (Fe<sup>++</sup>). La ferrozine forme avec le fer ferreux, un complexe coloré soluble, mesurable de 560 à 580 nm.

La présence de thiourée permet d'éliminer l'interférence des ions cuivreux.

### REACTIFS

Réactif 1	Guanidine, HCl Tampon acétate pH 5	4,5 mmol/l
Réactif 2	Acide ascorbique	
Réactif 3	Ferrozine	40 mmol/l
Réactif 4	Standard	1 mg/l 17,9 µmol/l

### PREPARATION ET STABILITE

Dissoudre le contenu d'une cuillère d'acide ascorbique (environ 250 mg) dans 50 ml de réactif 1 (réactif A). Ajouter 40 µl de ferrozine dans 1 ml de réactif A (réactif B) Le réactif B est préparé extemporanément. Conservés à + 4°C, les réactifs sont stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur les flacons.

Après préparation, le réactif B est stable:  
 3 jours à 20 - 25°C  
 2 semaines à 2 - 8°C

### ECHANTILLON

Sérum, plasma hépariné non hémolysé

### MODE OPERATOIRE

Longueur d'onde : ..... 562 nm (530-590)

Température : ..... 20 - 25°C

Cuve : ..... 1 cm d'épaisseur

Zéro de l'appareil :

- Réactif A pour les Blancs Echantillons
- Blanc Réactif pour le standard et les échantillons

## FER FERROZINE ET CAPACITE TOTAL DE FIXATION DU FER

	Blanc Réactif	Standard	Blanc échantillon	échantillon
Eau distillée	200 µl	-	-	-
Standard R4	-	200 µl	-	-
Echantillon	-	-	200 µl	200 µl
Réactif A	-	-	1 ml	-
Réactif B	1 ml	1 ml	-	1 ml

Mélanger attendre 10 minutes puis lire les densité optiques.  
 Stabilité de la coloration : 30 minutes

### CALCUL

(DO Echant. - DO blanc Echant.)  
 Fer sérique =  $\frac{\text{DO Echant.} - \text{DO blanc Echant.}}{\text{DO Standard}} \times n$

mg/l : n = 1

µmol / l : n = 17.9

### LINÉARITÉ

jusqu'à 1000 µg/dl (179,7 µmol/l)

### VALEURS USUELLES

Hommes	69-158 µg/dl 12,5-28,3 µ mol/l
Femmes	59-145 µg/dl 10,7-26,0 µ mol/l

**NOTES :** L'utilisation de matériel en verre nécessite un trempage de plusieurs heures dans de l'acide chlorhydrique 2N puis un rinçage soigneux à l'eau distillée. Il est préférable d'utiliser du matériel plastique à usage unique.

les doses élevée d'anticoagulant (Héparine) peuvent provoquer des troubles dans le mélange réactionnel. Les volumes suggérés peuvent être modifiés proportionnellement sans aucune interférence dans les calculs.



**Photo01** : le prélèvement



**Photo 02** : Bain marie



**photo 03** :l'appariel de spectrophotomètre



**Photo 04** : l'appareil de l'automate (mythic 18)



**Photo 05** :Thrombotimer



**Photo 06** : Appareil de ferritine (Vidas)

## Résumé

L'anémie ferriprive se caractérise par une diminution de la concentration en Hb, donc par extension parfois du nombre de globules rouges dans le sang et aussi, indirectement, de leur teneur en hémoglobine. Elle survient en raison d'un épuisement des réserves en fer, soit par carence d'apport ou d'absorption, soit par excès de pertes sanguines. Elle est le plus souvent causée par des pertes de sang aiguës ou chroniques, ou encore par, un manque de fer dans l'alimentation. En effet, l'organisme ne peut pas synthétiser le fer et doit donc le puiser dans l'alimentation (apports quotidiens de 10 à 20 mg/j). Plus rarement, elle est attribuable à des problèmes d'utilisation du fer dans la fabrication de l'hémoglobine.

Il serait souhaitable de surveiller et de prévenir cette pathologie beaucoup plus chez les femmes que chez les hommes, d'encourager l'allaitement maternel, la diversification de l'alimentation

Mots clés : le fer- hémoglobine- Anémie- ferritine- érythropoïèse- le sang.

## المخلص

فقر الدم هو مرض ناتج عن نقص الحديد في الهيموغلوبين , بحيث يؤدي الى تغيير في عدد كريات الدم الحمراء , ومن ناحية اخرى بسبب نقص في امتصاص الحديد او تخزينه , او بسبب ضياع الدم , او نقص الحديد في الاغذية , وبما ان الجسم لا يستطيع تركيب الحديد فهذا ما يستوجب استهلاكه لتلبية احتياجاته اليومية والتي تتراوح ما بين 10 إلى 20 مغ في اليوم. ولتفادي حدوث هذه الاضرار يجب المراقبة المستمرة لهذا المرض عند النساء بالخصوص اكثر منه عند الرجال , وكذلك توعية الامهات بضرورة الرضاعة الطبيعية وتنويع الغذاء .  
كلمات مفتاحية : الحديد- الدم- الهيموغلوبين- تشكيل كريات الدم الحمراء-