



HAL
open science

Traitement des anémies ferriprives de la grossesse par apport martial: voie intraveineuse versus voie orale

Carole Subiran-Buisset

► **To cite this version:**

Carole Subiran-Buisset. Traitement des anémies ferriprives de la grossesse par apport martial: voie intraveineuse versus voie orale. Sciences du Vivant [q-bio]. 2000. hal-01733368

HAL Id: hal-01733368

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733368>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

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

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Carole SUBIRAN-BUISSET

le 11 mai 2000.

TRAITEMENT DES ANÉMIES FERRIPRIVES DE LA GROSSESSE PAR APPORT MARTIAL, VOIE INTRA VEINEUSE VERSUS VOIE ORALE.

Examineurs de la thèse :

Mme M.C. LAXENAIRE

M. J.M. HASCOET

Mme P. BARBARINO-MONNIER

Mlle F. BAYOUMEU

Professeur

Professeur

Professeur

Docteur en Médecine

Président

Juge

Juge

Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET

Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON

Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE

Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT

Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT

Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ

Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT

Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI

Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET

Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES

Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER

=====
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET

Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*ue)

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY - Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénérologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER - Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN - Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON - Professeur Alain GAUCHER - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC - Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Madame le Professeur LAXENAIRE

Professeur d'Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale

Vous nous faites le grand honneur de présider cette thèse.

**Nous sommes heureux de l'honneur que vous nous avez fait en nous
confiant ce sujet.**

Nous sommes fiers que vous nous comptiez parmi vos élèves.

**Que ce travail soit le témoignage de notre profond respect, de notre
reconnaissance et de notre fidélité.**

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur HASCOET

Professeur de Pédiatrie

Nous vous sommes très reconnaissants d'avoir accepté de juger ce travail.

Lors de notre internat nous avons pu apprécier vos grandes qualités humaines et professionnelles.

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude et de nos remerciements les plus sincères.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Madame le Professeur BARBARINO-MONNIER

Professeur de Gynécologie et Obstétrique

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et nous vous en sommes très reconnaissants.

Vous nous avez conforté dans l'idée de mener à bien cette étude, et nous avons pu apprécier vos qualités humaines et professionnelles.

Veillez trouver ici l'expression de notre profond respect.

A NOTRE MAITRE ET DIRECTEUR DE THESE

Madame le Docteur BAYOUMEU

**Praticien hospitalier du service d'Anesthésiologie et Réanimation
chirurgicale à la Maternité Régionale**

Vous nous avez inspiré et confié le sujet de notre étude.

Votre soutien et votre compétence nous ont permis de mener cette
étude à bien.

Nous vous sommes très reconnaissants de juger ce travail.

Tout au long de notre internat nous avons pu apprécier vos qualités
humaines et professionnelles, ainsi que la clarté de votre
enseignement.

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer notre profond respect
et notre sincère admiration.

**A tous nos aînés, Professeurs, Maîtres de Conférences des Universités,
Praticiens Hospitaliers, Assistants - Chefs de Clinique des Hôpitaux.**

**A l'ensemble des médecins anesthésistes-réanimateurs du C.H.R.U. de
Nancy et du C.H.G. de Briey, qui ont contribué à notre formation ;**

et plus particulièrement au :

**Docteur Claire CHARPENTIER, pour son aide très précieuse dans la
réalisation de notre mémoire de D.E.S. et pour qui nous avons une grande
admiration et un profond respect,**

**Docteur Edith RENOULT, que nous assurons de notre respect et qui a su nous
faire découvrir une autre spécialité, la néphrologie,**

**Docteur Nour-Eddine BAKA, pour son aide précieuse dans la réalisation de ce
travail,**

**Docteurs Claude CARRY et Francis DIDELOT, pour leur enseignement et
leur gentillesse à l'Hôpital de Briey, que nous assurons de notre respect,**

**A l'ensemble des personnels médicaux et soignants de la Maternité
Régionale, qui nous ont aidé à mener à bien cette étude,**

**A l'ensemble des personnels médicaux et soignants de réanimation
chirurgicale de l'Hôpital CENTRAL, qui nous a apporté son aide dans la
réalisation d'autres travaux.**

A mes parents,

par qui tout a commencé, qui ont su me comprendre et me guider, à qui je dédie ce travail en gage de mon amour, de ma fidélité et de mon respect.

A toi Luc, mon Amour,

A toi, Matthieu, notre Fils,

A mes grands-parents, ceux qui m'ont quitté trop vite et ceux qui restent à mes côtés, je les assure de mon amour,

A mon arrière grand-père, A toute ma famille,

A ma filleule, Chloé, qu'elle grandisse dans le bonheur et choisisse la bonne route,

A ma belle-famille, qui a su m'accueillir en son sein,

A tous mes amis, ceux qui sont toujours là et qui le resteront.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

| | |
|--|-----------|
| I. INTRODUCTION..... | 21 |
| II. ANEMIES FERRIPRIVES DE LA FEMME ENCEINTE..... | 24 |
| A. MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE. | 24 |
| B. METABOLISME DU FER AU COURS DE LA GROSSESSE. | 27 |
| 1. Répartition du fer dans l'organisme : | 27 |
| 2. Etude dynamique du fer dans l'organisme : | 29 |
| 3. Méthodes d'exploration du statut martial : | 32 |
| C. LES BESOINS EN FER LIES A LA GROSSESSE. | 36 |
| 1. Le coût martial de la grossesse : | 36 |
| 2. Les apports nutritionnels en fer nécessaires à la grossesse : | 39 |
| 3. Les sources alimentaires du fer : | 41 |
| D. ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE DE LA FEMME ENCEINTE..... | 43 |
| 1. Quelques données épidémiologiques : | 43 |
| 2. Définitions : | 47 |
| a) L'anémie ferriprive : | 47 |
| b) La carence martiale : | 48 |
| 3. Mécanisme de l'anémie chez la femme enceinte: | 50 |
| 4. Les étiologies de la carence martiale : | 51 |
| a) Augmentation des pertes : | 51 |
| b) Insuffisance des entrées : | 53 |
| 5. Diagnostic clinique : | 54 |
| a) Les signes cliniques d'anémie : | 55 |
| b) Les signes cliniques de la carence martiale sans anémie : | 56 |
| 6. Diagnostic paraclinique : | 56 |
| 7. Retentissement de l'anémie ferriprive sur l'unité foeto-placentaire : | 58 |
| a) Retard de croissance intra-utérin : | 59 |
| b) Prématurité : | 60 |
| c) Corrélation entre le statut en fer de la mère et celui de l'enfant à la naissance : | 61 |
| d) En résumé : | 62 |
| 8. Diagnostics différentiels : | 63 |
| a) L'anémie inflammatoire : | 63 |
| b) Les thalassémies mineures : | 64 |

| | |
|--|-----------|
| c) L'anémie par carence en folates : | 65 |
| d) L'anémie par carence en vitamine B ₁₂ : | 65 |
| e) L'anémie hémolytique auto-immune : | 65 |
| f) En résumé : | 66 |
| 9. Evolution et pronostic des anémies ferriprives : | 66 |
| III. LES TRAITEMENTS DE L'ANÉMIE FERRIPRIVE DE LA GROSSESSE. | 69 |
| A. LES SUPPLEMENATIONS MARTIALES ORALES. | 73 |
| 1. Propriétés pharmacodynamiques : | 74 |
| 2. Propriétés pharmacocinétiques : | 74 |
| 3. Effets indésirables - Tolérance - Toxicité : | 74 |
| 4. Indications : | 76 |
| 5. Contre-indications : | 76 |
| 6. Interactions médicamenteuses : | 77 |
| 7. Posologie et coût du traitement : | 77 |
| B. UN TRAITEMENT MARTIAL INTRAMUSCULAIRE : LE MALTOFER® : | 78 |
| 1. Composition : | 78 |
| 2. Propriétés pharmacodynamiques : | 79 |
| 3. Propriétés pharmacocinétiques : | 79 |
| 4. Toxicité - Tolérance - Effets indésirables : | 79 |
| 5. Indications : | 80 |
| 6. Contre-indications : | 80 |
| 7. Interactions médicamenteuses : | 81 |
| 8. Posologie et coût du traitement : | 81 |
| 9. Mode d'administration : | 81 |
| C. L'ANCIEN TRAITEMENT INTRAVEINEUX : LE FER-DEXTRAN. | 82 |
| 1. Composition : | 82 |
| 2. Propriétés pharmacodynamiques : | 82 |
| 3. Propriétés pharmacocinétiques : | 82 |
| 4. Effets indésirables - Tolérance - Toxicité : | 83 |
| 5. Indications, contre-indications, interactions médicamenteuses : | 83 |
| 6. Mode d'administration : | 84 |
| D. UN NOUVEAU TRAITEMENT INTRAVEINEUX : LE FER-SACCHAROSE. | 84 |
| 1. Composition : | 84 |
| 2. Propriétés pharmacodynamiques : | 85 |
| 3. Propriétés pharmacocinétiques : | 85 |
| 4. Effets indésirables - Tolérance - Toxicité : | 87 |
| 5. Indications : | 89 |

| | |
|--|------------|
| 6. Contre-indications : | 90 |
| 7. Interactions médicamenteuses : | 91 |
| 8. Posologie et coût du traitement : | 91 |
| 9. Mode d'administration : | 93 |
| E. LA TRANSFUSION SANGUINE : | 93 |
| 1. Règles qualitatives de transfusion sanguine chez la femme enceinte : | 94 |
| 2. Indications de la transfusion d'érythrocytes pendant la grossesse et dans le peripartum : | 95 |
| 3. Indications de la transfusion d'érythrocytes pendant et après une césarienne : | 95 |
| a) En cas de spoliation sanguine chronique : | 96 |
| b) En cas de spoliation aiguë en fin de grossesse : | 96 |
| c) En post-partum : | 97 |
| d) En résumé et en pratique : | 97 |
| F. COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES D'APPORT MARTIAL : | 99 |
| IV. ETUDE PERSONNELLE : | 102 |
| A. BUT DE L'ETUDE : | 102 |
| B. PATIENTES ET METHODE : | 103 |
| 1. Critères d'inclusion : | 103 |
| 2. Critères d'exclusion : | 104 |
| 3. Répartition des patientes en deux groupes : | 105 |
| 4. Protocole thérapeutique : | 106 |
| a) Pour le groupe intraveineux [IV] : | 106 |
| b) Pour le groupe per-os [PO] : | 107 |
| 5. Surveillance du traitement : | 108 |
| a) Surveillance clinique : | 108 |
| b) Surveillance biologique : | 109 |
| C. METHODE STATISTIQUE : | 111 |
| D. RESULTATS : | 111 |
| 1. Description des patientes : | 112 |
| a) Données anthropométriques [tableau XVII] : | 113 |
| b) Données biologiques de la mère à l'inclusion : | 114 |
| c) Pathologies sous-jacentes : | 116 |
| d) Mode d'accouchement et pathologies du post-partum : | 118 |
| 2. Evolution des paramètres biologiques de la mère : | 119 |
| a) Taux d'hémoglobine : [Figure 8] : | 119 |
| b) Taux de réticulocytes : [Figure 9] : | 120 |
| c) Taux de ferritine : [Figure 10] : | 121 |
| d) Taux de transferrine : [Figure 11] : | 122 |
| e) Coefficient de saturation de la sidérophiline : [Figure 12] : | 123 |

| | |
|--|-----|
| f) Volume globulaire moyen : [Figure 13] | 124 |
| g) M.C.H. : [Figure 14] | 125 |
| h) M.C.H.C. : [Figure 15] | 126 |
| 3. <i>Les effets secondaires</i> : | 127 |
| 4. <i>Données anthropométriques des enfants à la naissance</i> : | 128 |
| 5. <i>Paramètres biologiques de l'enfant à la naissance</i> : | 130 |
| E. DISCUSSION | 131 |
| 1. <i>Etudes cliniques étudiant la supplémentation martiale parentérale en obstétrique</i> : | 131 |
| 2. <i>A propos des données anthropométriques</i> : | 136 |
| a) L'origine ethnique : | 136 |
| b) La durée de la grossesse : | 136 |
| c) La parité : | 137 |
| d) Les grossesses multiples : | 137 |
| e) Le poids des patientes : | 137 |
| 3. <i>A propos du calcul de la dose de VENOFER®</i> : | 138 |
| 4. <i>A propos de la cinétique d'augmentation du taux d'hémoglobine</i> : | 142 |
| 5. <i>A propos de l'observance et des effets secondaires</i> : | 142 |
| 6. <i>A propos de la reconstitution des réserves martiales</i> : | 144 |
| 7. <i>A propos des résultats chez le nouveau-né</i> : | 145 |
| 8. <i>Intérêt pour le corps médical</i> : | 147 |
| a) Pour le gynécologue-obstétricien : | 147 |
| b) Pour le pédiatre : | 148 |
| c) Pour l'anesthésiste-réanimateur : | 148 |
| V. CONCLUSION | 151 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | 155 |
| ANNEXES | 165 |

INTRODUCTION

I. INTRODUCTION.

L'anémie est une pathologie fréquente au cours de la grossesse. Elle survient chez 10 à 20 % des femmes enceintes de milieu social aisé et chez 30 % des femmes dans les milieux défavorisés [1-2]. La carence martiale en est la première étiologie. Sa fréquence varie en fonction du statut nutritionnel de la population [2].

Cette anémie expose la femme à un risque accru de transfusion pour la période du péripartum [3], l'organisme maternel ne disposant plus de marge de sécurité pour supporter les pertes physiologiques de l'accouchement et a fortiori celles d'un accouchement hémorragique.

Cette anémie ferriprive se développe en cas de carence d'apport en fer, notamment dans certains groupes de populations défavorisés, mais aussi parce que la femme, en période d'activité génitale, possède des réserves martiales souvent effondrées dès le début de sa grossesse [4-5-6-7]. L'anémie peut également survenir en cas de saignements chroniques pendant la durée de la gestation, comme cela est fréquent dans certaines circonstances favorisant, telles que le placenta praevia.

Il existe de plus des situations particulières, où des difficultés transfusionnelles peuvent survenir, notamment les groupes sanguins rares, les phénotypes érythrocytaires exceptionnels, les allo-immunisations, rendant la transfusion homologue problématique. Ces femmes peuvent bénéficier d'un protocole de transfusion autologue programmée, dont le déroulement peut être compromis par une amputation des réserves en fer, encore majorée par les besoins de l'unité foeto-placentaire [8].

La supplémentation martiale systématique pendant la grossesse a donné lieu à un débat animé, opposant ses défenseurs à ses détracteurs, et faisant l'objet d'une conférence

de consensus [9], organisée par le Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français, qui conclue à l'absence de justification scientifique d'une telle pratique.

A ce jour le traitement de l'anémie ferriprive est bien codifié, imposant une supplémentation martiale soit orale, de longue durée et non dénuée d'effets secondaires [10], soit parentérale par voie intramusculaire douloureuse. Pour l'apport martial oral, les troubles digestifs engendrés d'une part, sources de non observance du traitement, et le faible coefficient d'absorption des sels ferriques d'autre part [11], amènent à douter de sa rapide efficacité.

Un traitement martial par voie intraveineuse existe, déjà utilisé dans certains pays européens. C'est un complexe de fer-saccharose. Une seule étude visant à comparer son utilisation par rapport au traitement martial oral au cours de la grossesse a été réalisée en 1996 par l'équipe saoudienne d'Al-Momen [12]. Les premiers résultats laissent supposer une efficacité supérieure à la voie orale, sans exposer aux complications allergiques décrites avec les complexes fer-dextran autrefois utilisés [13].

Ce travail prospectif, dont le promoteur est la Maternité Régionale de Nancy, réalisé en collaboration avec l'équipe obstétricale de l'établissement, a pour but de comparer l'action et la tolérance de la supplémentation martiale intraveineuse [VENOFER®] à la supplémentation martiale orale [TARDYFERON®] en cas d'anémie ferriprive chez la femme enceinte. Cette étude a reçu l'accord et le soutien financier du Comité de Recherche Clinique de la Maternité Régionale de Nancy. L'industrie pharmaceutique (laboratoires Vifor-France) a fourni les ampoules de fer-saccharose intraveineux et a participé pour moitié au budget biologique.

**ANEMIES FERRIPRIVES
DE LA FEMME ENCEINTE**

II. ANEMIES FERRIPRIVES DE LA FEMME ENCEINTE.

On ne peut appréhender cette pathologie qu'en ayant la connaissance d'une part des modifications hématologiques physiologiques survenant chez la femme enceinte, et d'autre part du métabolisme du fer.

A. MODIFICATIONS HEMATOLOGIQUES PHYSIOLOGIQUES AU COURS DE LA GROSSESSE.

La conception est rapidement suivie de modifications anatomiques et physiologiques totalement réversibles après l'accouchement [14]. La fonction hématologique ne fait pas exception à la règle. Ainsi on note une hémodilution physiologique chez la femme enceinte [1-2-14-15].

La notion de pseudo-anémie physiologique par hémodilution au cours de la grossesse est connue depuis de nombreuses années. En effet, il existe chez la femme enceinte une augmentation du volume sanguin circulant, touchant le volume globulaire, mais prédominant sur le volume plasmatique [2-14-15].

Cette inflation débute dès la septième semaine de grossesse. Elle concerne surtout le volume plasmatique dont la valeur maximale est atteinte entre la trentième et la trente-quatrième semaine de grossesse, comme le suggère l'étude de Pirani et coll. au cours de laquelle les mesures ont été effectuées avec du Bleu d'Evans [16]. Ainsi pour des valeurs de référence de 60 à 65 ml/kg de volume sanguin circulant chez la femme, on peut

atteindre des valeurs de 80 à 85 ml/kg au cours de la grossesse à trente-deux semaines d'aménorrhée [14]. Cette augmentation varie en fonction de la stature de la femme, mais aussi en fonction du nombre de fœtus et/ou du poids fœtal [14-16].

L'inflation du volume globulaire est parallèle à celle du volume plasmatique, bien que plus limitée, comme on peut le représenter sur la figure 1 [14] :

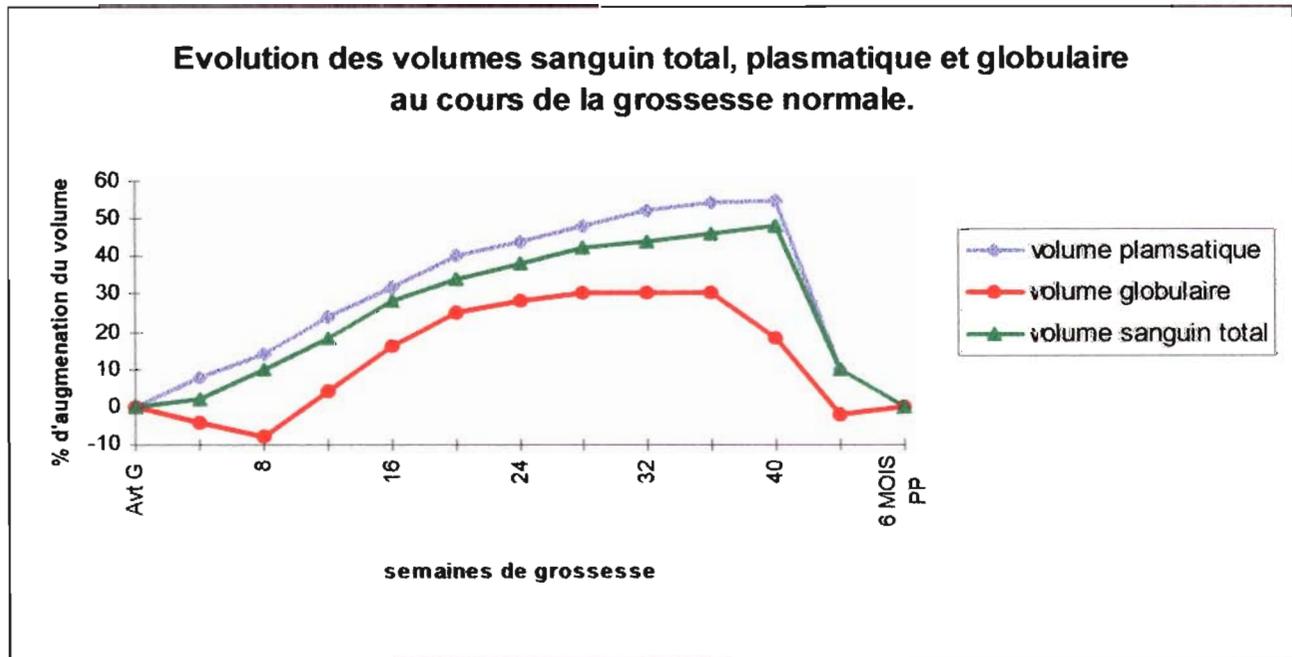


Figure 1 : Evolution des volumes sanguin total, plasmatique et globulaire au cours de la grossesse normale (d'après Bonica JJ [17]).

On retrouve une double origine, hormonale et hémodynamique, à cette expansion du volume sanguin circulant [18]. Une cause hémodynamique en rapport avec l'apparition de la circulation placentaire et une cause hormonale en rapport d'une part avec une augmentation des taux de progestérone plasmatique, et d'autre part avec une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone par les œstrogènes. Il existe un hyperaldostéronisme physiologique dont le primum movens est mal élucidé.

L'inflation du volume plasmatique prédomine sur le secteur hydrique par rapport aux constituants colloïdes du plasma. On note ainsi une diminution de la protidémie, touchant essentiellement l'albumine, avec pour conséquence une baisse du rapport albumine sur globulines et une diminution de 14 % de la pression oncotique du plasma. [14].

Ainsi une anémie physiologique de dilution apparaît dès le second trimestre de la grossesse avec une chute du taux d'hémoglobine de 14 g/dl à 12 g/dl [14]. Le retour à la normale du volume sanguin circulant s'effectue vers la sixième semaine post-partum. [14].

On observe une variation des valeurs des examens biologiques qui sont résumées dans le tableau I :

| | AVANT LA GROSSESSE | PENDANT LA GROSSESSE |
|------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| Hématies ($.10^6/mm^3$) | 4,5 | 3,7 |
| Hémoglobine (g/dl) | 12 à 16 | 11 à 12 |
| Hématocrite (%) | 40 | 33 à 34 |
| Réticulocytes (%) | 0,5 à 1,5 | 2 à 5 |
| Leucocytes ($.10^3/mm^3$) | 6-7 | >10 |
| Plaquettes ($.10^3/mm^3$) | 150-300 | 150-300 |

Tableau I : constantes hématologiques pendant la grossesse (d'après Edouard D [14]).

B. METABOLISME DU FER AU COURS DE LA GROSSESSE.

Le fer est un nutriment essentiel nécessaire à toutes les cellules humaines et aux grandes fonctions de l'organisme [19].

1. Répartition du fer dans l'organisme :

La quantité totale de fer contenue dans l'organisme est de 3 à 4 grammes (40 à 50 mg Fe/kg de poids corporel) [20-21-22-23-24]. Cet élément se répartit entre plusieurs compartiments [20]:

- **le compartiment fonctionnel** : il est le plus important, il représente 70 % du fer total, soit 2.8 grammes. Il est essentiellement constitué par l'hémoglobine. Chaque gramme d'hémoglobine contient 3,3 mg de fer, et l'adulte normal possède 770 grammes d'hémoglobine. Par ailleurs on retrouve de faibles quantités de fer dans la myoglobine et dans les enzymes cellulaires intervenant dans le métabolisme oxydatif telles que les catalases, les cytochromes et les myéloperoxydases ;
- **le compartiment de réserve** : il représente 25 % du fer total, soit 1 gramme. Il est partagé entre la ferritine pour 0,6 gramme et l'hémosidérine pour 0,4 gramme. Ce sont deux molécules situées dans les cellules du système des phagocytes mononucléés et les hépatocytes :

- ↳ la ferritine ou apoferritine est une protéine hydrosoluble qui peut contenir jusqu'à 4000 atomes de fer par molécule. Ce fer est facilement mobilisable. C'est le reflet de l'état des réserves des macrophages. Sa synthèse, hépatique, est augmentée quand la quantité de fer dans le compartiment circulant augmente ;
- ↳ l'hémosidérine est une forme dénaturée de la ferritine, insoluble, agrégée en micelles contenant une quantité plus importante de fer, mais difficilement mobilisable. Le fer est libéré très lentement au profit de la ferritine et de la transferrine.
- le compartiment de transport : c'est le compartiment de transfert entre les compartiments fonctionnel et de réserve. Il est quantitativement le plus petit, correspondant à 0,1 % du fer total, soit 4 milligrammes. Il est représenté par la transferrine, encore appelée sidérophiline. Il n'existe pas de fer libre et dans le plasma le fer est exclusivement lié à la transferrine. Son rôle est de transporter le fer aux cellules sans qu'il soit consommé lors des échanges. La synthèse de la transferrine est hépatique. Elle est inversement proportionnelle à celle de la ferritine : elle est diminuée quand la synthèse de ferritine et l'incorporation du fer dans celle-ci sont maximales.

La répartition du fer dans l'organisme peut être résumée dans le tableau II :

| Type de fer | Concentration (mg de Fe/kg) | | |
|------------------------|-------------------------------|------------|------------|
| | Homme | Femme | |
| Fer fonctionnel | Hémoglobine | 31 | 28 |
| | Myoglobine | 5 | 4 |
| | Enzymes héminiques | 1 | 1 |
| | Enzymes non héminiques | 1 | 1 |
| Fer transporté | Transferrine | 0,2 | 0,2 |
| Fer de réserve | Ferritine | 8 | 4 |
| | Hémosidérine | 4 | 2 |
| TOTAL | 50 | 40 | |

Tableau II : les différents compartiments du fer dans l'organisme (d'après Danielson [19]).

2. Etude dynamique du fer dans l'organisme :

C'est un système fermé avec des échanges entre les différents compartiments (annexe 1) [19-20].

Après ingestion, le fer alimentaire arrive dans l'estomac étroitement lié aux protéines organiques dont il est libéré grâce au pH acide gastrique. Il se lie alors avec des composés de faible poids moléculaire tels que le fructose, les acides aminés, pour rester soluble au pH neutre intestinal.

L'absorption se fait alors essentiellement dans le duodénum et la partie haute du jéjunum (bordure en brosse), mais elle ne concerne que 10 à 15 % du fer ingéré, soit 1 à 2 milligrammes par jour pour une alimentation équilibrée. Une grande partie du fer ferrique forme des sels insolubles avec les phytates, l'acide tannique, les phosphates et l'argile (géophagie), inhibant l'absorption. Celle-ci est également diminuée en cas d'accélération

du transit intestinal. Ensuite dans les cellules muqueuses de l'intestin grêle, le fer ferreux est converti en fer ferrique au cours de l'absorption qui comprend la fixation à la transferrine et à la ferritine plasmatique, puis il est transporté à travers tout le corps.

L'absorption est augmentée, selon un mécanisme encore mal élucidé, si les besoins sont accrus. Ainsi tout au long de la grossesse l'absorption de fer non héminique augmente pour être jusqu'à cinq à neuf fois supérieure à terme [9]. Ceci a fait l'objet de travaux, et d'après Whittaker et coll. si l'on prend une préparation aqueuse de sulfate de fer per os on constate que l'absorption du fer passe de 7,6 % à 12 semaines de grossesse, à 21,1 % à 24 semaines et à 37,4 % à 36 semaines [25]. Plus récemment les travaux de Barrett et coll. [26] à propos d'une étude prospective longitudinale portant sur des aliments (viande, pain, jus d'orange) chez des femmes enceintes ni carencées en fer, ni anémiées en début de grossesse, montrent que l'absorption du fer non héminique (la principale source de fer alimentaire : supérieure à 85 %) est multipliée par neuf entre la 12^{ème} et la 36^{ème} semaine de grossesse. Cette augmentation de l'absorption n'est pas la conséquence d'une anémie, mais représente un phénomène physiologique d'adaptation à la diminution parallèle des réserves en fer [27-28]. Cela rejoint les travaux de Danielson [29] qui montrent que la vitesse d'absorption du fer dans le tractus gastro-intestinal diminue lorsque toutes les molécules d'apoferritine dans les réserves sont combinées avec du fer, et inversement lorsque les réserves martiales sont réduites.

Les pertes urinaires sont de 1 milligramme par jour. Elles seront majorées dans les syndromes néphrotiques par l'intermédiaire d'une élimination urinaire accrue de la transferrine. Les pertes sont également génitales, et les pertes menstruelles peuvent atteindre 30 milligrammes par cycle, mais seront « économisées » au cours de la grossesse. Il existe également des pertes en cas d'hémorragies distillantes, qu'elles soient digestives, génitales ou de la sphère oto-rhino-laryngologique.

Les mouvements internes du fer sont représentés par la boucle de l'érythropoïèse. La quantité de fer incorporée par l'hémoglobinosynthèse est égale à celle libérée par

l'hémolyse physiologique, soit 30 milligrammes par jour. Les macrophages, lieu de libération du fer de l'hémolyse, sont les intermédiaires entre les globules rouges et la transferrine. Les réserves interviennent pour compenser les déséquilibres.

Les hématies circulantes contiennent en moyenne 1,5 à 3 grammes de fer. Un gramme d'hémoglobine nécessite la mise à disposition de 3,4 mg de fer élément [30]. L'hématie ne possède pas de noyau et ne peut donc assurer aucune synthèse protéique. Son précurseur médullaire est l'érythroblaste. C'est lui qui synthétise l'hémoglobine et les enzymes. La demi-vie de l'hématie est de 120 jours et chaque jour 1/120^e de la masse globulaire est détruite, remplacée par une quantité équivalente de nouvelles hématies. Ainsi, quotidiennement, 15 à 30 mg de fer sont libérés de l'hémoglobine et la même quantité est réintroduite dans les jeunes hématies, en un circuit quasiment fermé. Cette destruction a lieu au sein du cytoplasme des cellules macrophages de la moelle osseuse où le fer est récupéré et retransmis aux érythroblastes par l'intermédiaire de la transferrine.

L'hémoglobine constitue 33 % d'une hématie, elle comprend quatre chaînes de globine et quatre molécules d'hème. L'hème est une porphyrine, la protoporphyrine III contenant un atome de fer ferreux (Fe^{2+}). Cet atome de fer dispose de deux valences libres et entre en jeu dans les liaisons de l'hème à la globine.

Le cycle cellulaire du fer débute par la liaison de deux molécules de transferrine mono ou diferrique au récepteur de la transferrine selon un processus énergie et température dépendant (annexe 2) [19]. Dans les conditions normales la transferrine est sous forme diferrique mais en cas de carence martiale l'apport aux cellules se fait sous forme de transferrine monoferrique. La transferrine chargée en fer se lie au récepteur de la transferrine, formant un complexe qui est séquestré dans une petite fissure, laquelle se transforme alors en vésicule ou endosome. Celui-ci est ainsi transporté à l'intérieur de la cellule où il fusionne avec une vésicule acide ($pH < 5,5$). C'est dans cet environnement acide que le fer est libéré de la transferrine et peut être utilisé pour les fonctions cellulaires ou le stockage.

3. Méthodes d'exploration du statut martial :

En pratique courante le statut martial est exploré par [20] :

- **la sidéremie** : c'est le dosage du fer sérique. Ce test nécessite de déterminer en même temps la capacité latente de fixation de la transferrine qui représente la capacité de la transferrine à lier du fer jusqu'à saturation. En cas de carence martiale la sidéremie est constamment basse, inférieure à 10 $\mu\text{mol/l}$ ou 60 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$;
- **la ferritine circulante** : elle est dosée par méthode radio-immunologique ou par méthode immuno-enzymatique. Elle est interprétable essentiellement pour des valeurs basses, un taux inférieur à 12 $\mu\text{g/l}$, signant un épuisement des réserves martiales [28]. C'est le premier paramètre qui se modifie lors d'une déplétion en fer, et sa sensibilité et sa spécificité ont été démontrées pour apprécier le déficit martial pendant la grossesse [31] ;
- **la transferrine** : elle peut être dosée par méthode immunologique, mais en règle générale on évalue sa capacité totale de fixation du fer et son coefficient de saturation ;
 - ↳ **la capacité totale de fixation du fer de la transferrine** : c'est la somme de la sidéremie et de la capacité latente de fixation du fer ;
 - ↳ **le coefficient de saturation** : c'est le rapport de la sidéremie à la capacité totale de fixation du fer. Il est normalement de 30 % correspondant à une saturation de la transferrine au tiers ;

↳ le dosage du récepteur de la transferrine : d'après Carriaga ce serait un dosage plus spécifique [32], bien que cela reste controversé [33]. Il est réalisé par méthode radio-immunologique et un taux supérieur à 8,5 mg/l définit un déficit martial [32]. En effet les cellules qui ont besoin de fer expriment le récepteur de la transferrine à leur surface [34-35-36] et quand il existe une déplétion du compartiment de réserve en fer son taux augmente [37]. Cette augmentation du récepteur de la transferrine chez des patients présentant une carence martiale a initialement été décrite et confirmée par Kohgo et coll. [38], puis confirmée par Flowers [39] et par Huebers [40] ;

- la coloration de Perls : elle permet d'évaluer grossièrement les réserves martiales. Cette technique consiste en la coloration du fer non hémoglobinique par le ferrocyanure de potassium sous forme de grains bleu de Prusse dans les macrophages visualisés sur un myélogramme ou sur une biopsie hépatique. En cas d'anémie ferriprive le myélogramme montrerait par ailleurs une augmentation de la lignée érythroblastique supérieure à 30 % avec des érythroblastes à cytoplasme effiloché et ne contenant aucun grain de fer à la coloration de Perls. C'est cependant une technique très invasive, surtout pendant la grossesse, et il est préférable d'évaluer simplement la ferritinémie [4] ;
- la protoporphyrine érythrocytaire libre : elle s'élève quand l'apport en fer à l'érythrocyte en formation est insuffisant. Ce n'est pas une méthode de dosage très spécifique, car son taux peut augmenter dans les maladies inflammatoires chroniques, les maladies malignes ou en cas d'infection.

En pratique courante, l'évaluation du statut martial est basée sur la mesure des trois compartiments du fer [41] :

- * le compartiment fonctionnel, par la mesure du taux d'hémoglobine ;
- * le compartiment de réserve, par la mesure de la ferritinémie ;
- * le compartiment de transport, par la mesure de la sidérémie ou de la transferrine (de manière courante par la capacité totale de fixation du fer de la transferrine).

Les erreurs diagnostiques sont rares, constituées essentiellement de faux positifs, avec un taux de ferritine sérique élevée dans tous les états inflammatoires. Dans ces circonstances le dosage du récepteur de la transferrine, indépendant de l'inflammation, prendra toute sa valeur.

Par ailleurs la puissance diagnostique de ces examens peut être représentée dans le tableau III, sachant que la sensibilité représente la probabilité que le test soit positif quand le patient présente l'anomalie (vrai positif), et que la spécificité représente la probabilité que le test soit négatif quand le patient ne présente pas l'anomalie (vrai négatif) :

| | Sensibilité | Spécificité |
|------------------------------|-------------|-------------|
| Ferritine < 10 µg/l | 0,14 | 1 |
| sTfR > 28 nM | 0,68 | 0,72 |
| Ferritine < 220 & sTfR > 28. | 0,72 | 0,95 |

sTfR = récepteur de la transferrine.

Tableau III : puissance diagnostique de différentes méthodes d'exploration du statut martial (d'après Hematology headlines [33]).

Chez la femme enceinte, en dehors de toute pathologie intercurrente, le dosage de la ferritinémie est un paramètre fiable, mais malheureusement, et selon les références médicales opposables [42], il n'est pas pratiqué de façon routinière au cours de la grossesse, et seule la numération formule sanguine est obligatoire au sixième mois.

Les valeurs usuelles des méthodes d'exploration du statut martial, ainsi que leur variation pendant la grossesse, peuvent être résumées dans le tableau IV :

| UNITES | | ADULTE | GROSSESSE |
|--|---|----------------------|---|
| Sidérémie | en $\mu\text{g}/100\text{ ml}$: en $\mu\text{mol}/\text{l}$: | 75 à 140 13 à 20 | 50 à 100 |
| Ferritine | en $\mu\text{g}/\text{l}$: | 20 à 100 | 1^{er} TG : 97 $3^{\text{ème}}$ TG : 15 |
| Capacité totale de fixation du fer de la transferrine | en $\mu\text{mol}/\text{l}$: en $\mu\text{g}/100\text{ ml}$: | 45 à 70 250 à 400 | |
| Coefficient de saturation de la sidérophiline | en % : | 30 | |
| Transferrine | en g/l : | 2 à 4 | 4 à 7 |
| Récepteur de la transferrine | en nM : | 9 à 28 | |

TG = trimestre de la grossesse.

Tableau IV : Valeurs usuelles des méthodes d'exploration statiques du statut martial et leur variation pendant la grossesse.

C. LES BESOINS EN FER LIÉS À LA GROSSESSE.

1. Le coût martial de la grossesse :

La grossesse représente un prélèvement considérable sur les réserves de fer maternelles [9-43].

Pour les principaux postes de dépense il est à noter que le contenu en fer d'un fœtus de 20 semaines n'est que de 30 mg, mais qu'il atteint environ 270 mg chez le nouveau-né à terme et en bonne santé, tandis que le placenta en contient de 30 à 75 mg [44-45]. Ceci ne constitue toutefois qu'une faible fraction des besoins de la grossesse, estimés à environ 850 mg [9].

En effet les besoins en fer d'une grossesse sont estimés par la plupart des auteurs entre 700 mg et 1 g [1-2-9-28-44-46], ils sont répartis en :

- ↳ 200 à 400 mg pour le transfert au fœtus, avec un rythme d'accumulation croissant, jusqu'à des besoins de 7,5 mg quotidiens en fin de grossesse ;
- ↳ 30 à 75 mg pour le placenta, qui le fixe à partir de la transferrine de la mère, en agissant en compétition avec la moelle osseuse ;
- ↳ 200 à 600 mg pour l'expansion de la masse globulaire maternelle ;
- ↳ 100 à 250 mg pour l'hémorragie de l'accouchement et du post-partum ;
- ↳ 100 à 175 mg pour une lactation de six mois.

Parallèlement on déduit une épargne de quinze mois d'aménorrhée évaluée à 250 à 500 mg de fer.

Ces besoins sont peut-être surestimés si l'on considère que le fer lié à l'augmentation de la masse érythrocytaire maternelle ne représente pas un véritable «coût» comparé à celui du transfert du fer maternel au fœtus ou au placenta [45].

En revanche ces besoins ne tiennent pas compte des déperditions en fer basal, physiologiques, obligatoires, et qui traduisent le fonctionnement de l'organisme. On les retrouve dans les urines, la sueur, la bile et elles représentent 0,8 à 1 mg de fer par jour, soit 240 mg pour l'ensemble de la grossesse [47].

Les besoins sont temporairement concentrés sur les deux derniers trimestres de la grossesse, et on peut considérer que le troisième trimestre est la période la plus intense de stockage par le fœtus, le couple materno-fœtal devenant alors extrêmement dépendant des apports exogènes en fer [48]. Le transport du fer à partir de l'organisme maternel semble alors étroitement contrôlé par l'unité foeto-placentaire.

En résumé, et selon le stade de la grossesse, les postes de dépense en fer pendant la grossesse peuvent être représentés dans le tableau V :

| | 1 ^{er} TG | 2 ^{ème} TG | 3 ^{ème} TG | TOTAL |
|---------------------------------|--------------------|---------------------|---------------------|--------------------|
| Masse érythrocytaire maternelle | — | 250 | 250 | <u>500</u> |
| Fer fœtal | — | 60 | 230 | <u>290</u> |
| Fer placentaire | — | — | 25 | <u>25</u> |
| Déperditions physiologiques | 80 | 80 | 80 | <u>240</u> |
| <u>TOTAL</u> | <u>80</u> | 390 | 585 | <u>1055</u> |

TG = trimestre de la grossesse.

Tableau V : postes de dépense en fer (en mg) pendant la grossesse (d'après Herberg [47]).

Si l'on considère que les apports alimentaires de fer sont estimés entre 6 et 15 mg/1000 calories en France selon les enquêtes [47], et que l'absorption du fer héminique est de 30 à 40 % tandis que celle du fer non héminique est de 5 % avec un coefficient moyen d'absorption du fer de 10 à 15%, on pourrait penser que toutes les femmes enceintes sont exposées au risque de carence martiale [9].

C'est sans compter sur l'ajustement anticipé du métabolisme maternel avec la constitution de réserves mobilisables au cours du dernier trimestre pendant lequel la croissance fœtale est la plus rapide. On connaît également la capacité du placenta à tirer partie des réserves maternelles et le rôle tampon que ces réserves peuvent jouer entre les besoins du fœtus et les fluctuations des ressources alimentaires [49]. Il existe par ailleurs une augmentation de l'absorption du fer non héminique tout au long de la grossesse jusqu'à cinq à neuf fois supérieure au terme de la grossesse par rapport aux valeurs normales [9-49]. Le contrôle précis des transferts materno-fœtaux en fer constitue une puissante barrière de sécurité pour faire face à une carence martiale. Ainsi le « statut » en fer, en calcium ou en vitamine A des nouveau-nés reste, dans de larges limites, indépendant de celui de la mère [49].

Au total la couverture des besoins serait acquise à des niveaux d'apport comparables à ceux de la population générale, si la ration alimentaire était suffisante (supérieure à 2000 calories par jour) et variée, sans exclusion des aliments d'origine animale [49].

C'est cependant un équilibre précaire qui sera vite compromis par un déficit préexistant, des vomissements ou une alimentation déséquilibrée, carencée en produits d'origine animale par conviction ou problème économique [49].

2. Les apports nutritionnels en fer nécessaires à la grossesse :

Ils représentent théoriquement la quantité de fer qu'il faut fournir en sus de l'alimentation normale pour couvrir l'ensemble des besoins de la grossesse [49]. Ils sont estimés d'après les quantités de fer déposé dans l'organisme fœtal, le placenta et l'organisme maternel, auxquels s'ajoutent les coûts énergétiques de maintenance de l'unité fœto-placentaire et de l'organisme maternel. Ces données sont généralement majorées pour tenir compte de la biodisponibilité et des variations interindividuelles [49-50].

Les besoins quotidiens en fer en dehors de la grossesse sont de 1 à 2 mg, couvrant les pertes. Ils sont multipliés par deux avant la grossesse chez la femme en période d'activité génitale chez qui les pertes cataméniales doivent être compensées [49].

Les besoins nutritionnels quotidiens en fer pendant la grossesse sont estimés entre 4 et 7 mg, tandis que tous les experts nutritionnels français conseillent un apport de 19 à 21 mg de fer par jour en tenant compte du coefficient d'absorption normal du fer [28].

Cinq études françaises, analysées par Romon, ont évalué les apports alimentaires de la femme enceinte (tableau VI) et estiment la consommation journalière de fer entre 12 et 15 mg en moyenne [51]. Ces études sont très proches les unes des autres et proches des données internationales. Les apports seraient donc insuffisants.

| Source | Age gestationnel (TG) | n | Méthode d'enquête | Apport journalier en fer (mg) |
|-------------------|-----------------------|-------|----------------------|-------------------------------|
| Papoz 1980 [52] | 1 ^{er} TG | 156 | Histoire alimentaire | 13 |
| Lecerf 1996 [53] | 2 ^{ème} TG | 50 | Carnet de 3 J | 13,7 |
| Herberg 1987 [54] | 3 ^{ème} TG | 22 fr | Histoire alimentaire | 13,9 |
| | | 26 im | | 13,5 |
| | 2 ^{ème} TG | 23 fr | Histoire alimentaire | 13,5 |
| | 41 im | 13 | | |
| | 1 ^{er} TG | 18 fr | Histoire alimentaire | 13,9 |
| | | 36 im | | 12 |
| Potier 1997 [55] | 1 ^{er} TG | 33 | Histoire alimentaire | 13,8 |

TG = trimestre de la grossesse ; fr = françaises ; im = immigrées ; 3 J = 3 jours.

Tableau VI : Etudes françaises de l'apport martial de la femme enceinte (d'après Romon M. [51]).

Cependant en France 12 % des femmes de la région parisienne, toutes origines ethniques confondues, ont des apports de fer inférieurs à 10 mg par jour [55], tandis que dans la région du Nord - Pas de Calais ces chiffres s'élèvent à 22 % [53] et aux Etats-Unis on dénombre 7 % de femmes dont les apports en fer seraient inférieurs à 7,5 mg [56].

Cette situation n'est pas spécifique de la France puisque dans l'ensemble des pays industrialisés on retrouve des chiffres à peu près analogues (tableau VII) :

| Apports alimentaires quotidiens de fer en mg | |
|---|-----------|
| France | 11 |
| Allemagne | 13 |
| Grande Bretagne | 11 |
| Danemark | 14 |
| Finlande | 14 |
| Suède | 15 |
| Canada | 11 |
| Etats-Unis | 10 |

Tableau VII : apports alimentaires quotidiens en fer chez la femme enceinte dans les pays industrialisés (d'après Hercberg [47]).

3. Les sources alimentaires du fer :

L'évolution de l'alimentation au cours des dernières décennies s'est traduite en France, comme dans l'ensemble des pays industrialisés, par une réduction des apports énergétiques (en réponse à la diminution des dépenses énergétiques), ce qui a pour effet de réduire les apports de tous les micronutriments, notamment les apports de fer [57].

Les apports se font sous forme de fer ferrique. Les sources alimentaires de fer sont de manière courante la viande, le poisson, les céréales et les fruits.

On peut résumer la teneur moyenne en fer de différents aliments dans le tableau VIII :

| Produits animaux | mg /100 g | Végétaux | mg /100 g | Divers | mg /100 g |
|--------------------|-----------|----------------------|-----------|-----------------|-----------|
| Viande | 2-4 | Epinard | 2-3,1 | Cacao | 12,5 |
| Abats (foie) | 3-10 | Persil | 6,2 | Chocolat | 1,1 |
| Jaune d'œuf | 7 | Cresson | 2 | Noisettes | 4,5 |
| Huîtres | 5,5 | Concombre | 1,5 | Pistaches | 7,3 |
| Moules | 5,8 | Petits pois frais | 2 | Haricots blancs | 3-6 |
| Sardines à l'huile | 3,5 | Petits pois conserve | 1,8 | Lentilles | 8,6 |
| Maquereau | 1 | Orange | 0,4 | Riz | 2 |

Tableau VIII : teneur moyenne en fer de différents aliments (d'après Roquier-Charles [58]).

En fait, plus que la quantité de fer présente dans l'alimentation, c'est la qualité de ce fer qui constitue le facteur déterminant pour la couverture des besoins de l'organisme. Le fer sous forme héminique est mieux absorbé que le fer non héminique, sans intervention des modes de cuisson alimentaire. On distingue donc :

- ***le fer héminique***, pour 15 % des apports, contenu en grande partie dans la viande rouge [9-49]. Son absorption est de 30 à 40 % quel que soit l'environnement alimentaire [9];
- ***le fer non héminique***, pour 85 % des apports, contenu essentiellement dans les végétaux et les œufs [9-49]. L'absorption ne dépasse pas 5 % et est influencée par les autres constituants du repas et les sécrétions digestives [9].

D. ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE DE LA FEMME ENCEINTE.

Elle est à distinguer de la pseudo-anémie physiologique de dilution. Un taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl, quel que soit l'âge gestationnel de la grossesse, doit être considéré comme une «vraie» anémie, celle-ci devant être évaluée cliniquement et traitée en conséquence [59].

1. Quelques données épidémiologiques :

L'O.M.S. estime que 51 % des femmes enceintes dans le monde, pays développés et en voie de développement confondus, souffrent d'anémie ferriprive [9].

La carence martiale quant à elle toucherait deux milliards d'individus et c'est un problème de Santé Publique à l'échelle de la planète [47]. Elle représente ainsi la plus importante cause d'anémie dans le monde et sa prévalence est influencée par des facteurs physiologiques, pathologiques et nutritionnels [59]. C'est à la fois l'objet d'études épidémiologiques récentes et un problème ancien. Pour l'anecdote, il y a déjà plus de 3000 ans, Milankos guérissait le fils du Roi d'Argos en lui donnant à boire l'eau dans laquelle il avait plongé l'épée rituelle du sacrifice, avant qu'elle y dépose sa rouille, réalisant ainsi le premier essai thérapeutique à base de fer de l'histoire de l'Humanité. [47].

Si la plupart de ces anémies sont généralement attribuées à une carence martiale, peu d'études permettent d'évaluer la prévalence réelle de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte. Une grande enquête américaine, la « National Health and Nutrition Examination » [6-7], suggère que 5 à 10 % des femmes en âge de procréer ont une

carence martiale. Thompson [4] affirme que 33 à 50 % des femmes entre 23 et 30 ans n'ont plus de fer en réserve au niveau de leur moelle osseuse. En France, 16 à 20 % des femmes en âge de procréer ont une ferritinémie inférieure à 12 µg/l et trois femmes sur quatre une ferritinémie inférieure à 50 µg/l, ce qui correspond à moins de 500 mg de fer en réserve [5]. Par ailleurs les réserves en fer seraient insuffisantes dès le troisième mois de la grossesse chez 16 % des autochtones (en France) et 40,5 % des immigrées [60].

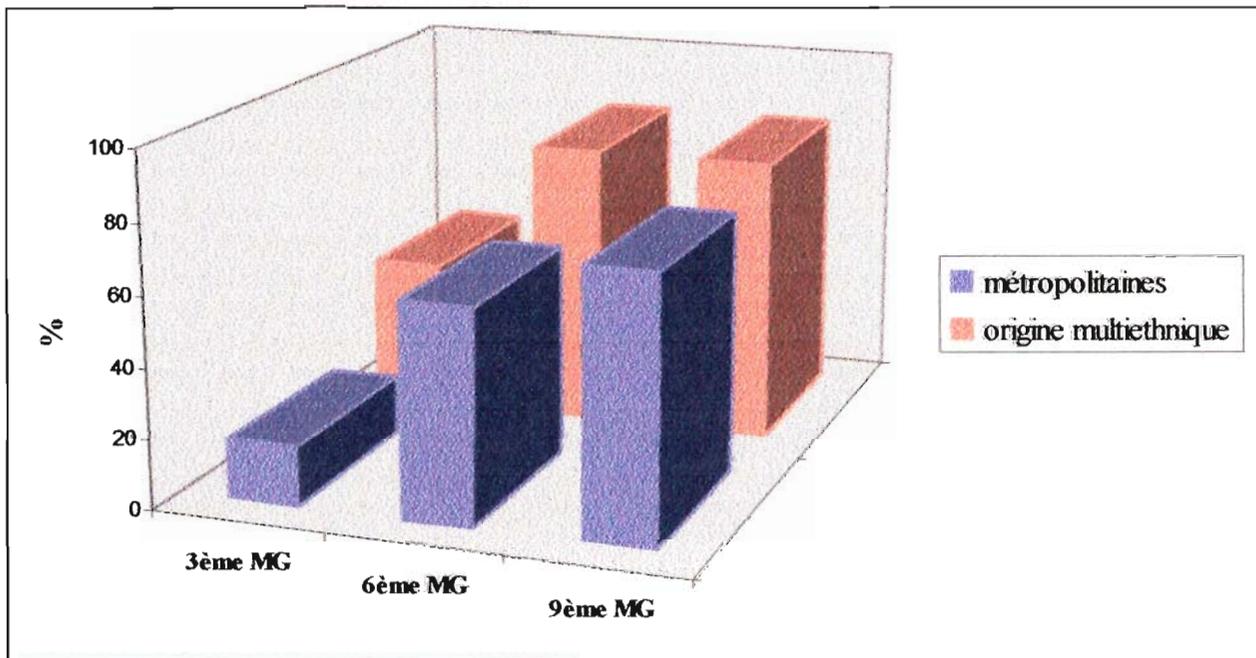
Cela confirme les données de plusieurs autres études françaises [48-61-62]. La première étude a été réalisée auprès de 476 étudiantes de la région parisienne en bonne santé. Chez 16 % d'entre elles, une absence totale de réserve en fer a été trouvée. Chez 75 % d'entre elles les réserves étaient inférieures à 500 mg, seuil nécessaire pour faire face aux besoins de la grossesse [61].

La seconde étude a été réalisée par Papiernik entre 1976 et 1980 [48]. Une carence martiale a été trouvée chez 30 % des femmes enceintes. Elle atteignait 50 % des patientes si l'on considère le cas des multipares, notamment en cas de grossesses rapprochées, ou celui des immigrées. En effet le niveau socio-économique des immigrées est généralement plus faible ou leurs habitudes alimentaires placent la viande en position secondaire, plus souvent pour agrémenter un plat de riz ou de céréales.

La dernière étude, multicentrique, citée par Janse-Marec [28], menée par Duplin et Hercberg dans quatre maternités de la région parisienne entre 1981 et 1983, sur 658 femmes enceintes [62] a montré que (figures 2a et 2b) :

➤ la carence martiale (ferritine $\leq 12 \mu\text{g/l}$) est présente chez 17 % des métropolitaines au 3^{ème} mois, 61 % au 6^{ème} mois et 75 % au 9^{ème} mois de grossesse ;

➤ la carence martiale est présente chez 42 % des femmes d'autre origine ethnique au 3^{ème} mois, 81 % aux 6^{ème} mois et 9^{ème} mois (figure 2a) :

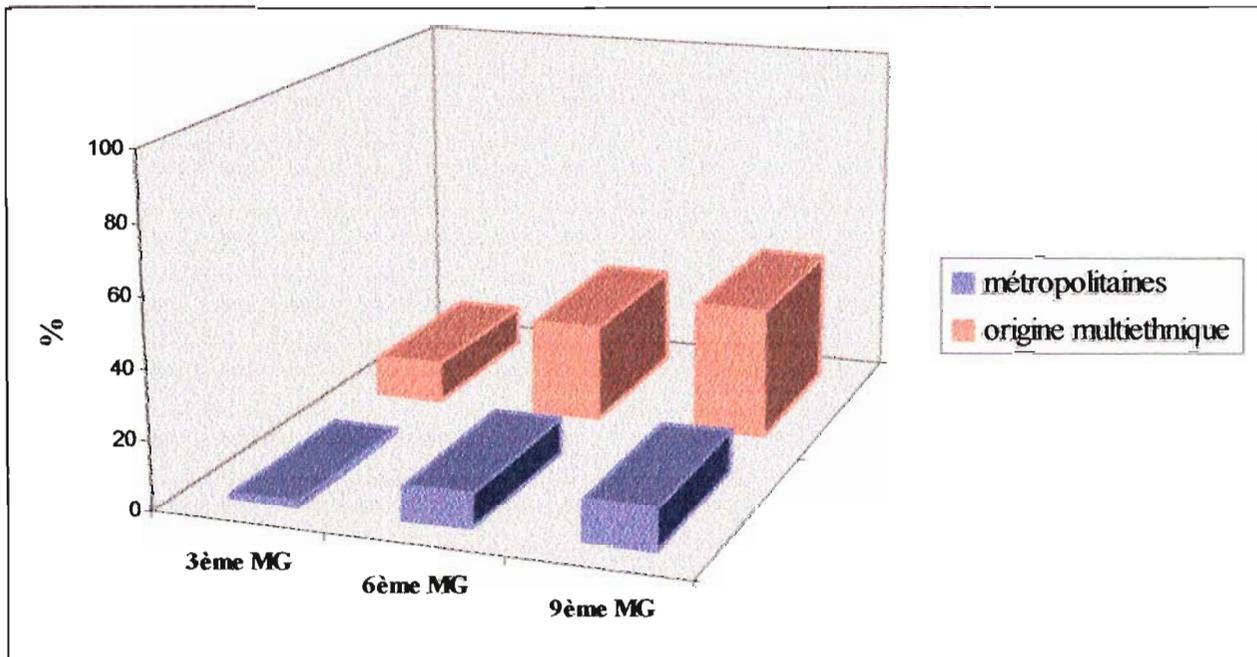


MG = mois de grossesse.

Figure 2a : carence martiale au cours de la grossesse selon l'origine ethnique chez 658 femmes enceintes (d'après Duplin et Hercberg [62]).

➤ il existe une anémie chez 1,5 % des métropolitaines au 3^{ème} mois, 10 % au 6^{ème} mois et 12 % au 9^{ème} mois de grossesse ;

➤ il existe une anémie chez 11,5 % des femmes d'autre origine ethnique au 3^{ème} mois, 28 % au 6^{ème} mois et 38 % au 9^{ème} mois (figure 2b) :



MG = mois de grossesse.

Figure 2b : anémie au cours de la grossesse selon l'origine ethnique chez 658 femmes enceintes (d'après Duplin et Hercberg [62]).

Par ailleurs aux Etats-Unis, une enquête menée par les « Centers for Disease Control » [63], trouvait chez les femmes enceintes à faibles revenus, une anémie du troisième trimestre chez 19 % des femmes blanches et 38 % des femmes noires. Cette étude montre bien que la qualité de l'alimentation fait intervenir des facteurs économiques, mais aussi culturels et parfois religieux ou philosophiques.

Dans l'étude de Camden (New Jersey) [56] 3,5 % des femmes avaient une anémie ferriprive dès la fin du premier trimestre de la grossesse, et chez les adolescentes ce chiffre était doublé [56-64].

2. Définitions :

a) L'anémie ferriprive :

Selon l'O.M.S. [65] l'anémie de la grossesse est définie par un taux d'hémoglobine **inférieur à 11 g/dl** et selon le C.D.C. d'Atlanta [63] le terme de gestation doit être pris en compte, avec :

- ◆ un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dl aux premier et troisième trimestres de la grossesse ;
- ◆ un taux d'hémoglobine inférieur à 10.5 g/dl au deuxième trimestre de la grossesse.

Cette anémie est définie par des critères hématologiques précis [20], elle est :

- ◆ microcytaire, définie par un volume globulaire moyen inférieur à $80 \mu^3$;
- ◆ hypochrome, définie par une teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine inférieure à 27 pg et, de manière moins sensible, par une concentration corpusculaire moyenne abaissée ;
- ◆ peu régénérative, définie par un taux de réticulocytes inférieur à $40.000/\text{mm}^3$;
- ◆ sur le frottis, les globules rouges sont pâles, le centre en est décoloré avec un liseré d'hémoglobine au pourtour. Il s'agit d'annulocytes. Il existe également une anisocytose (hétérogénéité de diamètre des hématies), une poïkilocytose (inégalité de forme des hématies) ;
- ◆ sur le myélogramme, qui est invasif et inutile au diagnostic, on montrerait une augmentation de la lignée érythroblastique supérieure à 30 % avec des érythroblastes à cytoplasme effiloché et ne contenant aucun grain de fer à la coloration de Perls.

b) La carence martiale :

C'est un déficit en fer corporel total provoqué par une demande en fer supérieure à l'apport physiologique [66]. On distingue :

- la carence fonctionnelle : elle survient lorsque la vitesse à laquelle le fer est mobilisé à partir des réserves dans le tissu érythrocytaire est limitée pour répondre de manière adéquate à la stimulation de l'érythropoïèse par le r-Hu EPO en vue de la production de nouveaux globules rouges [67] ;

- la carence simple : elle survient en trois phases lorsque l'incapacité à distribuer le fer à la moelle osseuse proliférante vient d'une diminution ou d'une absence de réserves [68] :
 - ↳ l'appauvrissement en fer, avec une diminution des réserves sans diminution du taux des composés fonctionnels ;
 - ↳ la carence en fer, lorsque les réserves martiales sont épuisées limitant la production d'hémoglobine ;
 - ↳ l'anémie ferriprive absolue.

Elle se définit par des critères biologiques précis [20] :

- ◆ une sidéremie basse, inférieure à 40 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$;
- ◆ une capacité totale de fixation de la transferrine augmentée, supérieure à 350 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$;
- ◆ un coefficient de saturation de la transferrine diminué, inférieur à 10 % ;
- ◆ une ferritine sérique effondrée, inférieure à 12 $\mu\text{g}/\text{l}$, caractérisant un épuisement des réserves.

3. Mécanisme de l'anémie chez la femme enceinte:

Le métabolisme du fer, en équilibre précaire, est facilement perturbé. A l'état physiologique les entrées compensent juste les sorties et le seul mécanisme de régulation, en cas de déficit, est l'absorption digestive [20-49]. La carence en fer de l'organisme va se manifester, selon son importance, en trois étapes successives [20] :

- **la diminution des réserves** : c'est le premier stade de la carence. Elle induit une augmentation de l'absorption intestinale et une augmentation de la synthèse de la transferrine. La libération de fer du compartiment de réserve vers le compartiment circulant permet le maintien d'une sidéremie normale. Il y a cependant déjà diminution de la saturation de la transferrine ;
- **la diminution du fer circulant** : elle traduit l'épuisement des réserves en fer, qui est assez rapide, et si la carence persiste, la sidéremie baisse mais l'hématopoïèse n'est pas encore touchée ;
- **le retentissement sur l'érythropoïèse** : il apparaît ensuite lorsque le fer n'est plus délivré en quantité suffisante aux érythroblastes. La synthèse de l'hémoglobine diminue, entraînant une anémie hypochrome. L'augmentation de l'activité mitotique des érythroblastes est responsable d'une microcytose. Le nombre de globules rouges diminue proportionnellement de manière moins importante. Il s'ensuit d'une part une augmentation de la synthèse d'érythropoïétine qui va stimuler l'érythropoïèse, d'autre part une limitation de cette érythropoïèse par la diminution de la synthèse d'hémoglobine. La conséquence finale est une diminution de l'érythropoïèse et l'anémie sera peu régénérative.

Il existe accessoirement une augmentation de l'érythropoïèse inefficace et une diminution modérée de la durée de vie des hématies.

La carence entraîne également une diminution des composés contenant du fer, tels que la myoglobine, les cytochromes des mitochondries, la catalase et la peroxydase.

4. Les étiologies de la carence martiale :

La rupture de l'équilibre précaire du métabolisme du fer peut se faire par augmentation des pertes, essentiellement hémorragiques, ou par insuffisance des entrées, vraie par diminution des apports, ou relative, par augmentation des besoins ou déficit d'absorption [20].

a) Augmentation des pertes :

Les pertes hémorragiques représentent 80 % des étiologies des anémies ferriprives en dehors de la grossesse. Chez la femme enceinte il s'agit la plupart du temps d'hémorragies minimales et répétées (placenta praevia).

Les pertes non hémorragiques sont rares et liées à une augmentation des pertes urinaires. Il s'agit habituellement d'une hémolyse chronique intravasculaire entraînant une hémossidérinurie permanente. On note dans ce cadre les hémoglobinuries paroxystiques nocturnes et les hémolyses mécaniques sur prothèse valvulaire ou chez l'hémodialysée.

(1) Les pertes d'origine digestive :

Elles ne sont pas les plus fréquentes au cours de la grossesse, et surviennent essentiellement chez l'homme et chez la femme en dehors de la période d'activité génitale.

Dans ce contexte on rencontre préférentiellement les lésions oeso-gastro-duodénales avec la hernie hiatale surtout, les ulcères gastro-duodénaux, les gastrites médicamenteuses et plus rarement les tumeurs malignes ou bénignes.

Les lésions recto-coliques viennent ensuite, à type de tumeur, polype, diverticulose colique, rectocolite hémorragique, angiodysplasie et hémorroïdes. Les lésions du grêle sont les plus rares avec les tumeurs, malignes ou bénignes, la maladie de Crohn, les angiodysplasies. On notera également les parasitoses qui peuvent être une étiologie dominante dans certaines régions du monde, comme les départements ou territoires d'outre mer pour la France.

(2) Les pertes gynécologiques :

C'est la cause la plus fréquente chez la femme en période d'activité génitale. Elles peuvent être antérieures à la grossesse et avoir amputé les réserves martiales. Ces ménorrhagies peuvent être dues à un dispositif intra-utérin placé avant la grossesse, à un fibrome, voire à un cancer.

Pendant la grossesse il ne faudra pas ignorer les hémorragies distillantes du placenta bas inséré.

Il faut aussi prendre en compte dans ce cadre les hémorragies de la délivrance et du post-partum de grossesses antérieures, notamment en cas de multiparité et de grossesses multiples, surtout si les accouchements ont été rapprochés.

(3) Les autres causes :

Ce sont les plus rares.

On note les épistaxis dans le cadre d'une maladie générale telle que la maladie de Rendu-Osler.

Les donneurs de sang peuvent à terme présenter un déficit en fer, surtout la femme chez qui l'équilibre est déjà compromis.

Existe aussi le rarissime syndrome névrotique de Lasthénie de Ferjol, où une femme, généralement de profession paramédicale ou vivant en milieu carcéral, pratique des saignées volontaires dans des localisations souvent difficilement reconnaissables.

b) Insuffisance des entrées :

(1) Les carences d'apport :

Ce sont les causes les plus fréquentes chez la femme enceinte, on distingue :

- les carences vraies, qui ne sont retrouvées dans les pays développés qu'en cas de régimes très déséquilibrés ;

- les carences relatives, qui sont beaucoup plus fréquentes, entrant dans le cadre d'une augmentation des besoins. La principale cause est représentée par la grossesse. Ces carences seront d'autant plus profondes que les grossesses sont multiples et rapprochées.

(2) Les défauts d'absorption :

On les rencontre dans le cadre des gastrectomies du fait de l'absence de sécrétion acide et de la diminution du temps de contact par accélération du transit. De même lors des traitements au long cours par les antiacides.

Il existe aussi des malabsorptions du fer au cours des maladies inflammatoires du tube digestif telles que la maladie cœliaque, la maladie de Whipple et la maladie de Crohn, ainsi que dans les pancréatites chroniques.

Enfin certaines habitudes alimentaires peuvent diminuer l'absorption de fer, en particulier de grandes quantités de thé prises pendant les repas ou au cours de la géophagie avec formation de complexes insolubles contenant le fer et empêchant son absorption.

5. Diagnostic clinique :

Le syndrome anémique domine le tableau [1-20]. La constitution, souvent lente, de la sidéropénie permet une bonne tolérance de l'anémie et l'intensité des signes n'est pas en rapport avec son importance.

Le syndrome anémique comporte toujours une décoloration des muqueuses qui est à rechercher aux conjonctives et à la face inférieure de la langue ; secondairement apparaît la pâleur cutanée.

Les autres signes sont en rapport avec une souffrance des parenchymes liée à la diminution de l'apport en oxygène.

L'examen clinique devra aussi s'orienter vers une recherche étiologique.

a) Les signes cliniques d'anémie :

- **les signes généraux** : ils sont essentiellement représentés par l'asthénie et une diminution de l'activité physique et des performances intellectuelles ;
- **les signes cardio-respiratoires** : il existe une dyspnée d'effort s'aggravant progressivement jusqu'à la dyspnée de décubitus, avec palpitations, tachycardie. Peut survenir un angor d'effort si la fonction cardiaque antérieure est altérée. A l'examen on retrouve fréquemment un souffle systolique, fonctionnel, apexien ou mésocardiaque, associé parfois à un galop présystolique. L'électrocardiogramme, outre une tachycardie sinusale, peut montrer des signes d'ischémie, même en l'absence de signes cliniques d'angor ;
- **les signes neurologiques** : ils sont habituellement modérés et peu spécifiques à type de céphalées, vertiges, acouphènes ;
- **les signes associés** : ils ne sont retrouvés qu'en cas d'anémie ferriprive ancienne et ils sont inconstants :

- ↳ signes digestifs : il peut exister une perlèche, une stomatite, une glossite avec atrophie des papilles linguales, voire un syndrome de Plummer-Vinson (dysphagie œsophagienne) avec atrophie muqueuse et une gastrite atrophique qui est fréquente mais rarement symptomatique ;
- ↳ troubles des phanères : on peut noter des ongles fragiles, mous, minces, striés, en cupule (koilonychie) et les cheveux peuvent être secs et cassants ;
- ↳ signes cutanés : ils sont exceptionnels à type de prurit vulvaire ou anal ;

b) Les signes cliniques de la carence martiale sans anémie :

Cette carence en fer, sans répercussion sur le taux d'hémoglobine, pourrait entraîner chez la mère une diminution de la capacité physique à l'effort par une baisse de la synthèse de la myoglobine, une diminution des performances intellectuelles, une diminution de la résistance aux infections et à des anomalies de la thermogénèse [69].

6. Diagnostic paraclinique :

C'est un diagnostic biologique comportant un bilan hématologique classique et un bilan explorant la charge en fer de l'organisme [20]. Le détail de ces données a été développé plus haut (p. 47 et 48).

Par ailleurs le nombre de globules blancs et de plaquettes est normal ou modérément augmenté en raison d'une hyperactivité médullaire compensatrice.

Le retentissement biologique de l'anémie ferriprive peut-être résumé dans un tableau récapitulatif des examens les plus couramment entrepris (tableau IX) :

| Tests biologiques | Résultats |
|--|--|
| Taux d'hémoglobine (g/100 ml) | <u>2^{ème} TG</u> : < 10,5 <u>3^{ème} TG</u> : < 11 |
| V.G.M. (μ^3) | < 80 |
| T.C.M.H. (pg) | < 27 |
| Taux de réticulocytes (/mm ³) | < 40.000 |
| Sidérémie ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) | < 40 |
| Taux de ferritine ($\mu\text{g}/\text{l}$) | < 12 |
| Capacité totale de fixation de la transferrine ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$) | > 350 |
| Coefficient de saturation de la transferrine (%) | < 10 |

TG = trimestre de la grossesse ;

V.G.M. = volume globulaire moyen ;

T.C.M.H. = teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine.

Tableau IX : récapitulatif du bilan biologique standard de l'anémie ferriprive.

Si l'on considère le degré de carence martiale, on obtient les résultats exprimés dans le tableau X :

| | Sujet normal | Carence latente | Carence modérée | Carence majeure |
|-------------------------------------|--------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Hémoglobine (g/100 ml) | 15 | 13 | 10 | 6 |
| V.G.M. (μ^3) | 88 | NI | 80 | < 80 |
| Fer sérique ($\mu\text{moles/l}$) | 11 à 34 | Sub NI | ↘ | < 10 |
| Saturation de la transferrine (%) | 35 à 40 | < 16 | ↘ | < 13 |
| Ferritine ($\mu\text{g/l}$) | 50 | < 12 | 10 | 2 |

V.G.M. = volume globulaire moyen ; *NI* = normal.

Tableau X : bilan biologique de l'anémie ferriprive en fonction du degré de carence martiale [70].

7. Retentissement de l'anémie ferriprive sur l'unité foeto-placentaire :

Il est généralement admis que l'anémie, qu'elle soit ou non ferriprive, augmente le risque de prématurité [71], de petit poids de naissance [72] ou de retard de croissance intra-utérin [73] et de mortalité périnatale [56-74-75]. Il est cependant noté une hyperplasie placentaire, indépendante du poids du fœtus ou de l'âge gestationnel, comme pour répondre à une anoxie fœtale.

Des expériences chez l'animal [76-77] ont montré que lors d'une anémie expérimentale il se produit une adaptation des circulations utéro-placentaire et systémique pour maintenir une oxygénation correcte du fœtus. La baisse de la PO₂ artérielle n'est que transitoire, le poids de naissance est diminué mais il n'y a ni hypoxie, ni acidose [77]. De même chez la brebis la création d'une anémie aiguë hypoxémique entraîne une dépression respiratoire chez le fœtus, mais qui est transitoire [78].

a) Retard de croissance intra-utérin :

Dans l'espèce humaine, depuis plusieurs décades, il est décrit une diminution du poids à la naissance et une réduction de l'excrétion d'œstriol en cas d'anémie maternelle sévère [72]. Duthie et coll. [73] constatent également une majoration des retards de croissance intra-utérins dans une étude cas-témoin comparant un groupe de femmes dont le taux d'hémoglobine était inférieur à 8 g/dl et un groupe de femmes non anémiques appariées sur l'âge et la parité.

Par ailleurs, afin de mieux cerner le rôle de la carence martiale, Scholl et coll. [79] ont effectué une étude prospective comparant l'issue obstétricale d'un groupe de patientes porteuses d'une anémie ferriprive (authenticée par une ferritinémie < 12 µg/l) et d'un groupe de patientes présentant une anémie d'étiologie différente. Ces travaux concluent à un risque de petit poids de naissance multiplié par trois dans le groupe avec carence martiale.

Cependant l'observation d'une augmentation du risque d'hypotrophie fœtale (RR : 1,54 et 7,72) chez des femmes supplémentées dans deux essais contrôlés [80-81] n'est pas sans poser la légitimité de la supplémentation martiale systématique en cours de grossesse.

Par ailleurs une étude française récente ne retrouve pas de relation entre le statut martial de la mère au cours du dernier mois de grossesse et le degré d'hypotrophie fœtale [82]. De la même façon une étude canadienne portant sur 1112 femmes supplémentées en fer montre que les poids de naissance sont inversement corrélés aux taux d'hémoglobine avant la naissance ($p < 0,01$). Ils sont en revanche positivement corrélés à la chute de l'hémoglobine pendant la grossesse [83]. Des résultats similaires sont retrouvés dans une étude rétrospective récente comparant 10125 femmes non anémiques à 817 femmes anémiques ($Hb < 10$ g/dl) et il n'est observé aucune différence sur l'issue de la grossesse après ajustement pour la parité [84].

b) Prématurité :

Pour Klebanoff et coll. [71] seule l'anémie du deuxième trimestre de la grossesse constitue un risque d'accouchement prématuré alors que pour Lieberman et coll. [85] l'anémie du troisième trimestre est fortement corrélée à la prématurité, et que pour Scholl et coll. [56] c'est l'anémie du premier trimestre qui représente un facteur de risque de prématurité. En fait il semble que toute la discussion doive se baser sur la définition de l'anémie. Lieberman et coll. [85] ont défini l'anémie sur l'hématocrite à l'accouchement et ce paramètre augmente brusquement aux environs du terme, d'où la discordance avec les résultats observés. Scholl et coll. [79] avaient également objectivé dans leur étude prospective une relation entre anémie par carence martiale et accouchement prématuré, le risque étant plus que doublé. Dans cette étude d'ailleurs l'anémie est définie par la valeur du taux d'hémoglobine et le statut martial est apprécié par la ferritinémie.

c) Corrélation entre le statut en fer de la mère et celui de l'enfant à la naissance :

Plusieurs auteurs ont montré une corrélation entre le statut martial maternel et celui de son nouveau-né [86-87]. Ainsi Singla et coll. [87] ont trouvé une relation entre le fer plasmatique maternel et le fer de réserve hépatique du fœtus, et suggèrent que les enfants nés de mères carencées en fer aient des réserves hépatiques de fer faibles. Toutefois ces auteurs ont montré que même en cas de carence maternelle, le processus actif de transfert du fer de la mère vers son enfant était maintenu. La ferritinémie à la naissance n'est pas corrélée à la ferritinémie de la mère. En fait, ce n'est que de façon décalée (à la fin du deuxième mois postnatal, voire plus tard), que l'intérêt d'une supplémentation martiale pendant la grossesse apparaît, car en cas de carence maternelle, les réserves fœtales sont peu importantes et une microcytose peut s'installer chez le nouveau-né [28]. Si la carence maternelle a été durable pendant la grossesse, alors une véritable anémie microcytaire peut se constituer chez le fœtus in utero, entraînant une hypoxémie et une souffrance fœtale chronique.

La carence martiale ne semble pas affecter outre mesure le fœtus, du moins en période néonatale précoce, et des études réalisées en double aveugle montrent qu'il n'existe aucune corrélation entre la ferritinémie maternelle et les paramètres hématologiques et martiaux du nouveau-né [88]. En fait la quantité de fer puisée par le fœtus pour son propre compte dépend des apports alimentaires maternels durant le dernier trimestre et non des réserves maternelles. La quantité de fer délivrée au fœtus est destinée au maintien de l'hémoglobinosynthèse fœtale en premier lieu, et secondairement à la constitution de ses propres réserves. A la naissance il est à l'heure actuelle impossible d'évaluer les réserves martiales du nouveau-né, la ferritinémie n'ayant ici aucune signification. Mais dès le deuxième mois de vie il semble que les réserves tissulaires de l'enfant soient moindres lorsqu'il y a eu carence d'apports alimentaires au dernier

trimestre de la grossesse [89]. Cependant le capital en fer à la naissance est habituellement suffisant pour une hématopoïèse normale. Ce capital sera diminué en cas de prématurité ou de gémellité. Il peut alors exister une carence d'apport surajoutée dans le cas où le régime lacté serait strict et prolongé au-delà de six mois.

d) En résumé :

Même si, dans leur ensemble, les études d'observation transversales ou longitudinales suggèrent un lien entre anémie et issue de la grossesse, il n'existe pas d'argument suffisamment solide pour conclure à une relation de cause à effet, et ce d'autant plus que la plupart des études ne tiennent pas compte des facteurs confondants qui peuvent eux-mêmes être responsables d'un risque accru de petit poids de naissance ou de prématurité [75].

C'est tout l'intérêt de l'étude Camden [56] qui, prenant en compte ces facteurs confondants, apporte une contribution majeure à la compréhension du rôle réel de l'anémie sur l'issue de la grossesse. En début de grossesse seule l'anémie ferriprive représente un risque pour l'issue de la grossesse avec un risque relatif de prématurité de 2,6 et de petit poids de naissance de 3. Ces associations ne sont pas retrouvées au troisième trimestre avec même une diminution non significative du risque de prématurité. Ces discordances entre premier et troisième trimestres sont à rapprocher des apports alimentaires des femmes souffrant d'anémie ferriprive en début et en fin de grossesse. Au premier trimestre les apports alimentaires sont plus faibles qu'en dehors de la grossesse, avec une différence de 475 kcal et de 5 mg de fer ; au dernier trimestre cette différence n'est plus significative, avec 120 kcal et 1 mg de fer. Au troisième trimestre cependant on observe que le risque de prématurité est triplé pour de très faibles apports alimentaires de

fer (< 7,5 mg) ou pour de faibles apports (7,5 à 15 mg) et, paradoxalement, la supplémentation martiale ne modifie pas le risque.

Par ailleurs on peut retenir que l'association de taux élevés de l'hémoglobine (ou de l'hématocrite) et d'une plus grande fréquence de l'hypotrophie fœtale ou de la prématurité témoigne du caractère préoccupant d'un défaut d'expansion du volume plasmatique et de l'hypertension qui l'accompagne souvent [71-90]. Ce constat soulève évidemment la question de la légitimité d'une supplémentation martiale dont l'effet prévisible est l'augmentation du volume des érythrocytes et de l'hématocrite, et de ce fait d'une plus grande viscosité et d'un flux réduit dans la circulation utéro-placentaire [91-92].

8. Diagnostics différentiels :

Plusieurs syndromes anémiques peuvent se discuter [1-20]. Il faut les éliminer car ils ne justifient pas de traitement martial, à l'exception de la spoliation sanguine aiguë. Celle-ci se caractérise par une anémie microcytaire, hypochrome, mais régénérative, et c'est le contexte clinique qui signe le diagnostic.

a) L'anémie inflammatoire :

La microcytose et l'hypochromie existent, mais elles sont moins marquées.

On retrouve également l'hyposidérémie et une diminution du coefficient de saturation de la transferrine, bien que moins marquée, tandis que la capacité totale de fixation de la transferrine est diminuée. Il est à noter surtout que la ferritine est normale, voire augmentée.

Tout ceci est le témoin d'un détournement du fer vers le système réticulo-histiocytaire.

Il faudra rechercher les signes de la maladie causale et les stigmates biologiques de l'inflammation.

b) Les thalassémies mineures :

On les appelle aussi « traits thalassémiques ».

Il s'agit d'une polyglobulie microcytaire.

On trouve une anémie en rapport avec une polyglobulie supérieure à $5.10^6/\text{mm}^3$. La microcytose et l'hypochromie sont très accentuées. La réticulocytose est variable. La sidérémie est normale en dehors d'une carence martiale associée. Ceci est cependant fréquemment le cas.

L'ancienneté des anomalies, l'ethnie et l'hérédité permettent une orientation diagnostique. La preuve est apportée par l'électrophorèse de l'hémoglobine qui montre un excès d'hémoglobine A_2 en cas de β -thalassémie ou la présence d'hémoglobine H (β_4) et d'hémoglobine Bart (γ_4) en cas d' α -thalassémie.

c) L'anémie par carence en folates :

C'est une anémie arégénérative, normochrome, mais macrocytaire.

Il existe une hypersidérémie et surtout une diminution du taux de folates sériques et érythrocytaires.

Le diagnostic n'est pas facile si une carence martiale est associée à la carence en folates. En effet plusieurs études ont montré une fréquente carence en folates chez la femme enceinte, évaluée entre 50 et 60 % des cas sur des dosages en folates, alors que l'anémie macrocytaire est présente dans 2 et 4 % des cas pendant la grossesse [93].

d) L'anémie par carence en vitamine B₁₂ :

C'est le second diagnostic à évoquer face à une anémie macrocytaire après la carence en folates [94]. Elle est cependant rarement observée pendant la grossesse car elle est génératrice d'infertilité ou se complique de mort fœtale in utero [94]. Si tel n'est pas le cas le diagnostic est souvent fait a posteriori lorsque l'enfant développe dans les six premiers mois de vie une anémie mégaloblastique [94].

e) L'anémie hémolytique auto-immune :

L'association de cette pathologie à une grossesse est rare [1]. Ce sont des anémies hémolytiques acquises liées à la présence dans le plasma et/ou les globules rouges du malade d'auto-anticorps dirigés contre ses propres antigènes érythrocytaires [95].

f) En résumé :

Le bilan biologique des anémies microcytaires hypochromes peut-être résumé dans un tableau récapitulatif des différents diagnostics différentiels possibles (tableau XI) :

| | Anémie ferriprive | Thalassémie | Anémie inflammatoire | Anémie sidéroblastique. |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| Fer sérique | ↘ | N | ↘ | ↗ |
| Ferritine | ↘ | N | ↗ | ↗ |
| Cap. Tot. de fixation du fer | ↗ | N | ↘ | ↗ ou N |
| Protoporphyrine érythrocytaire | ↗ | N | ↗ | ↗ ou N |

Tableau XI : diagnostics différentiels des anémies microcytaires hypochromes (d'après Roquier-Charles [58]).

9. Evolution et pronostic des anémies ferriprives :

Une fois le traitement martial entrepris la crise réticulocytaire qui survient vers le septième jour est le premier signe de son efficacité [20]. Elle s'accompagne d'une augmentation des globules blancs et des plaquettes dans le cadre d'une hyperactivité médullaire. La montée du taux d'hémoglobine survient ensuite.

La correction de l'anémie nécessite un à deux mois de traitement par supplémentation martiale orale. La normalisation de la sidérémie est rapide mais les réserves ne se reforment qu'après normalisation de l'érythropoïèse. Il faudra donc poursuivre le traitement pendant plusieurs mois après réparation de l'anémie [20].

Le pronostic vital n'est qu'exceptionnellement mis en jeu par complications cardiovasculaires lors d'une anémie sévère chez un sujet prédisposé, fragile, imposant alors une transfusion sanguine. Habituellement l'anémie se corrige sous traitement, sans séquelles. Le pronostic dépend surtout de l'étiologie et des récurrences éventuelles.

**LES TRAITEMENTS DE L'ANEMIE
FERRIPRIVE DE LA GROSSESSE**

III. LES TRAITEMENTS DE L'ANÉMIE FERRIPRIVE DE LA GROSSESSE.

« 100 % des gynécologues obstétriciens français prescrivent du fer aux femmes enceintes, dont 60 % de manière systématique » [96].

Cette constatation résulte de deux enquêtes menées en France en 1994. La première a été réalisée par la SOFRES auprès d'un échantillon représentatif de cent gynécologues obstétriciens exerçant en secteur libéral ou hospitalier, interrogés par téléphone. La seconde auprès de 165 membres du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens français à l'aide d'un questionnaire, voisin du questionnaire téléphonique (figure 3) :

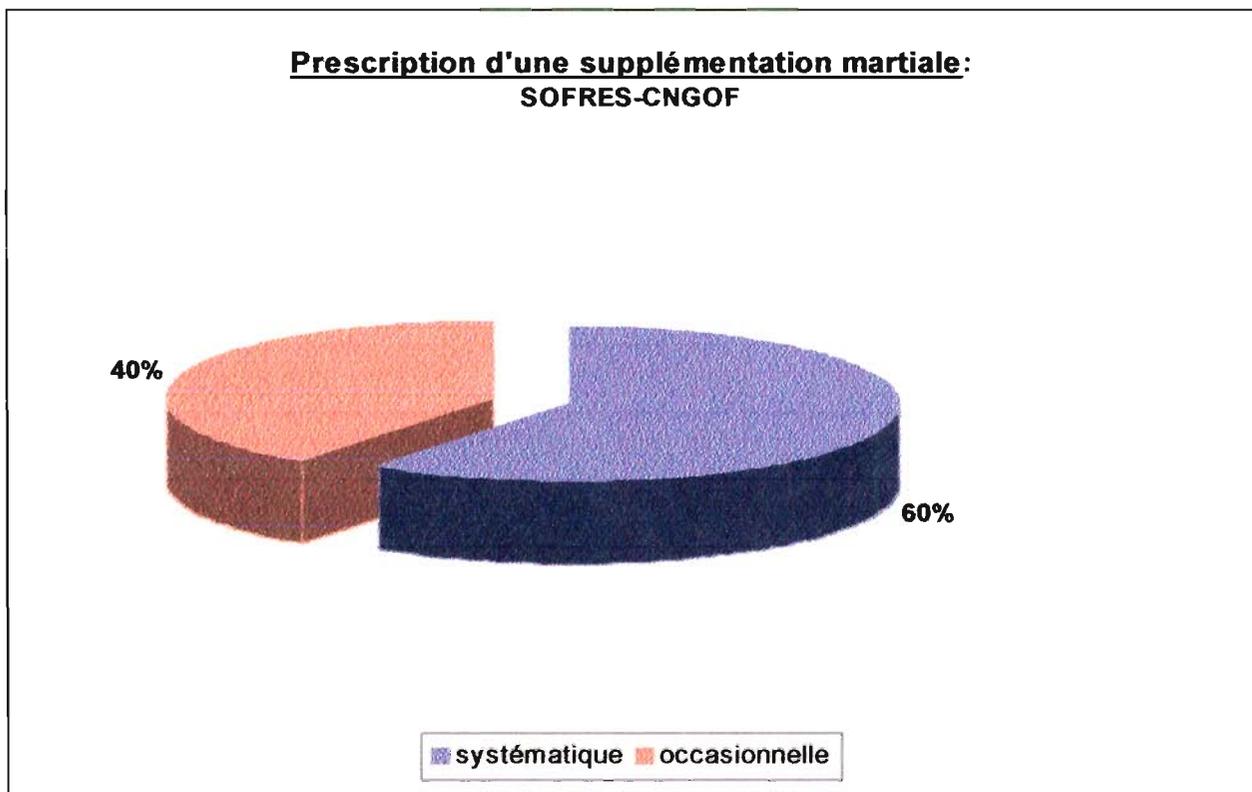


Figure 3: habitudes de prescription d'une supplémentation martiale chez les Gynécologues-Obstétriciens français (d'après Rey J et Sachet P [96]).

Dans les deux enquêtes il est ressorti que pour la plupart des médecins cette supplémentation martiale était pratiquée au deuxième trimestre de la grossesse, comme le montre le figure 4 :

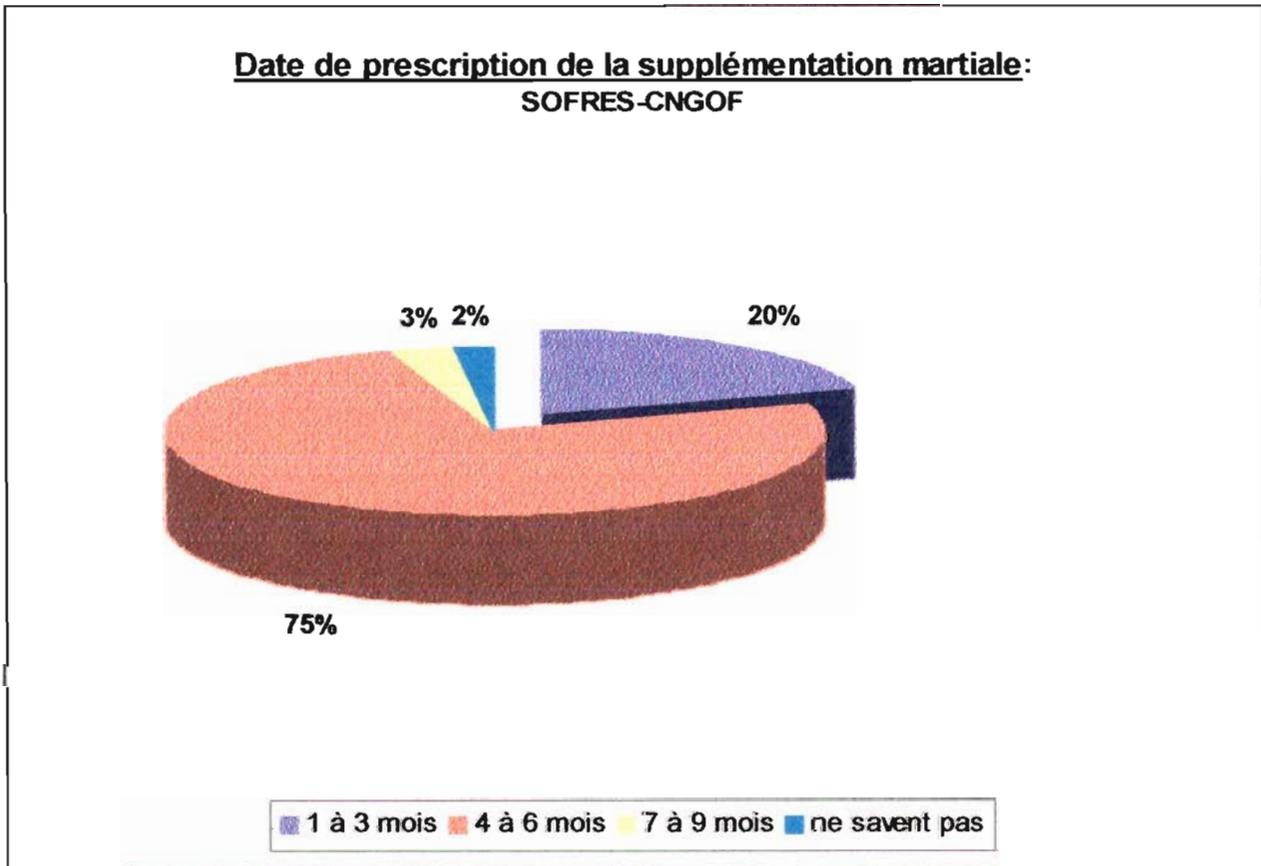


Figure 4: date de prescription d'une supplémentation martiale chez les Gynécologues-Obstétriciens français (d'après Rey J et Sachet P [96]).

Il est à noter que dans 64 % des cas il s'agissait d'un complexe fer-folates.

Pour les praticiens des deux groupes, dont la prescription n'était pas effectuée à titre systématique, les indications étaient variées, comme représenté sur la figure 5 :

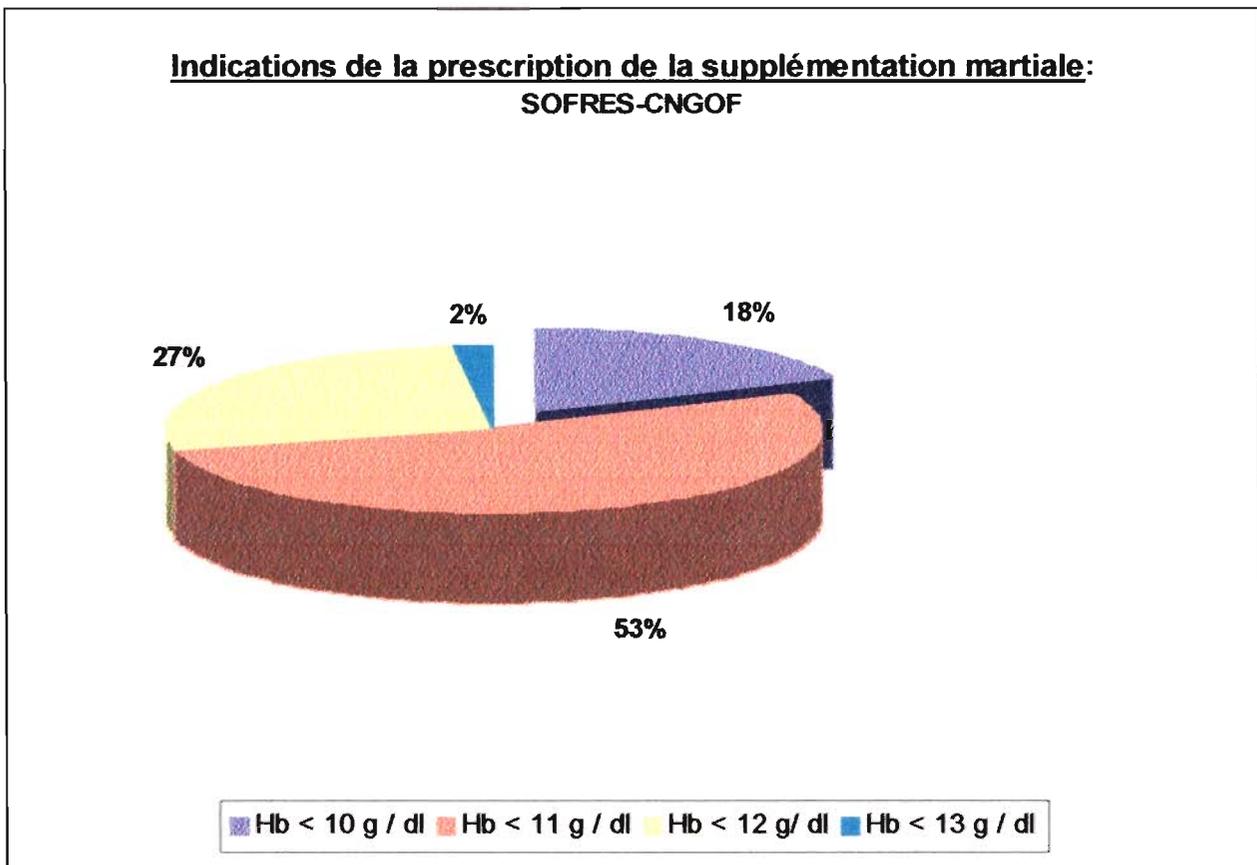
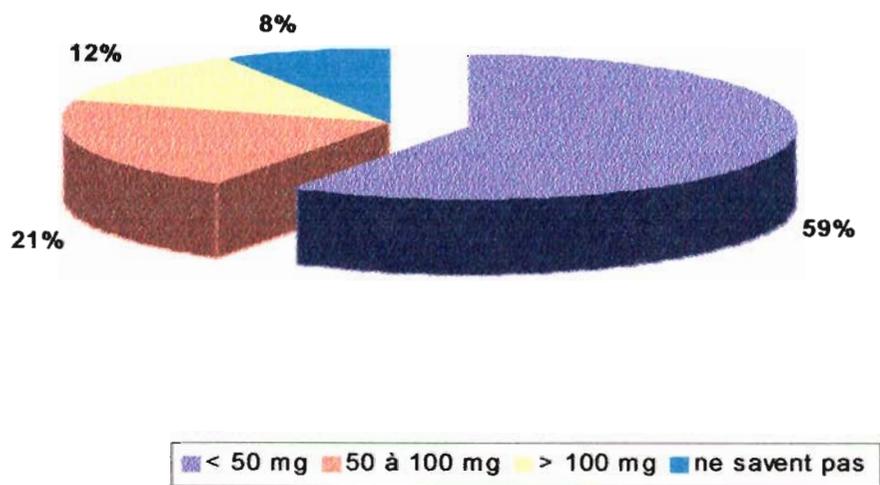


Figure 5: indications de prescription d'une supplémentation martiale chez les Gynécologues-Obstétriciens français (d'après Rey J et Sachet P [96]).

Quant à la posologie martiale, elle différait selon que l'on considère les données de l'enquête de la SOFRES ou la pratique des médecins du Collège National des Gynécologues-Obstétriciens français (figure 6):

**Posologies de la supplémentation martiale:
enquête SOFRES**



**Posologies de la supplémentation martiale:
enquête CNGOF**

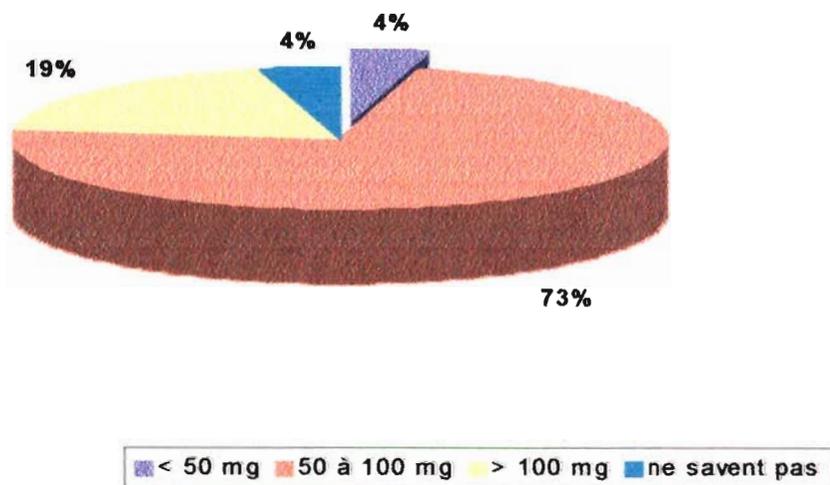


Figure 6 : posologies quotidiennes de la supplémentation martiale chez les Gynécologues-Obstétriciens français selon le type d'enquête (d'après Rey J, Sachet P [96]).

A. LES SUPPLEMENATIONS MARTIALES ORALES.

La supplémentation martiale orale est le traitement de référence en France dans l'anémie par carence martiale [97-98]. On connaît diverses préparations commerciales de sels de fer ferreux résumées dans le tableau XII.

Il existe également des préparations qui associent aux sels ferreux de l'acide folique (TARDYFERON B₉[®]), de la vitamine C (par exemple ASCOFER[®]) ou encore du manganèse et du cuivre (TOT'HEMA[®]).

| D.C.I. | Nom commercial | Dosage en mg de fer élément par dose |
|----------------------|--|---|
| Sulfate ferreux | FERO-GRAD LP | 105 |
| Sulfate ferreux | TARDYFERON [®] | 80 |
| | TARDYFERON B ₉ [®] | 50 |
| Fumarate ferreux | FUMAFER [®] | 66 |
| Gluconate ferreux | TOT'HEMA [®] | 50 |
| | LOSFERON [®] | 80,5 |
| Chlorure ferreux | FER UCB [®] | 50 |
| Ascorbate ferreux | ASCOFER [®] | 33 |
| Succinate ferreux | INOFER [®] | 33 |
| Bétaïdate ferreux | ERYTHROTON [®] | 15 |
| Feredetate de sodium | FERROSTRANE [®] | 34 |

Tableau XII : les différentes préparations commerciales de sels ferreux et leur dosage respectif en mg de fer élément (d'après le dossier CNHIM [98]).

1. Propriétés pharmacodynamiques :

Cela correspond également à l'apport de fer à l'organisme en vue d'assurer essentiellement l'érythropoïèse [98], avec une cinétique décrite pages 66 et 67.

2. Propriétés pharmacocinétiques :

L'absorption digestive du fer médicament (sels ferreux) est très médiocre, de l'ordre de 10 à 20 % de la dose ingérée, sachant que les sels ferreux sont deux fois mieux absorbés que les sels ferriques chez l'homme [11]. La libération progressive du fer permet une absorption étalée dans le temps [97].

D'après Skikne et coll., même dans les conditions optimales, la résorption maximale des préparations de fer oral est de 10 à 15 % maximum de la posologie quotidienne [99]. Il est également important de noter que chez le patient sidéropénique l'absorption augmente et est d'environ 20 % [100].

3. Effets indésirables - Tolérance – Toxicité :

L'action astringente des préparations orales de fer peut être à l'origine d'irritations gastro-intestinales, à type de constipation avec une coloration foncée des selles, de diarrhée en cas de saturation des besoins ou de défaut d'absorption, de nausées et vomissements ou de douleurs abdominales [10-13]. Des lésions de la muqueuse digestive, détectées par endoscopie, ont également été décrites [101].

La tolérance est cependant assez bonne chez la plupart des patientes et ces effets peuvent être atténués en administrant le fer pendant le repas ou en postprandial immédiat, sachant que cela en diminue l'absorption [97]. On peut également proposer l'installation de doses progressives [11]. Par ailleurs ces effets indésirables seraient davantage causés par la quantité d'élément fer administré que par le type de sels utilisés [13-102]. Les formes orales liquides quant à elles provoquent un noircissement des dents, qui peut être évité par l'utilisation d'une paille [98].

La dose létale-50 (DL-50) per os du FeSO_4 chez la souris blanche est de 230 mg par kilogramme de poids [103]. Chez l'homme, 30 mg/kg peuvent être à l'origine d'une toxicité, sachant que la DL-50 est d'environ 180 mg de fer par kg [102].

La toxicité en cas de surdosage comprend des signes d'irritation intense du tractus gastro-intestinal avec des diarrhées, des nausées et vomissements voire une nécrose de la muqueuse gastro-intestinale. Peuvent s'associer alors une atteinte cardio-vasculaire avec hypotension et tachycardie, pouvant aller jusqu'à l'état de choc avec insuffisance rénale aiguë, atteinte hépatique et coma convulsif. Une acidose et une hypoglycémie sont fréquentes. Six à vingt-quatre heures après l'ingestion, une phase de stabilisation s'installe, mais plusieurs semaines après peuvent encore apparaître des troubles hépatiques et des sténoses digestives cicatricielles [98].

La prise en charge thérapeutique consiste en un lavage gastrique alcalinisant (bicarbonate de sodium à 1%). Celui-ci peut-être associé à un traitement par un agent chélateur spécifique tel que la déféroxamine si le fer sérique dépasse 4 $\mu\text{g/ml}$. Par ailleurs elle consiste en une réanimation symptomatique en ce qui concerne l'état de choc, la déshydratation et les anomalies acido-basiques.

4. Indications :

Les indications sont curatives et préventives [98]:

- ◆ *traitement curatif des anémies hypochromes hyposidérémiques par carence martiale* : il doit toujours s'associer au traitement étiologique ;
- ◆ *traitement préventif des carences martiales* : il concerne les sujets exposés comme la femme enceinte, chez qui peut se surajouter un facteur favorisant (contraception par stérilet avant la grossesse) ou une pathologie (hernie hiatale, hémorragie distillante...), sources de carence martiale.

Si l'on considère la conférence de consensus [9], l'auteur estime qu'en l'absence de preuve, et compte tenu des informations rapportées, il n'existe pas actuellement de justification scientifique à la supplémentation martiale systématique des femmes enceintes. Par ailleurs, et selon la « déclaration politique » de la Task Force américaine [75], si l'on se réfère aux travaux de recherche clinique publiés, il existe trop peu d'arguments pour affirmer que la supplémentation en fer systématique des femmes enceintes est bénéfique sur le plan clinique à la mère, au fœtus ou au nouveau-né. Il n'y a donc pas à ce jour assez de preuves pour se prononcer pour ou contre la supplémentation martiale systématique.

5. Contre-indications :

On en connaît une seule, c'est la surcharge martiale [97-98].

6. Interactions médicamenteuses :

Il est déconseillé d'associer du fer injectable à la supplémentation orale martiale. En effet cela provoque parfois des réactions à type de collapsus ou de choc, éventuellement associés à une urticaire. Le mécanisme est une saturation de la sidérophiline avec libération rapide du fer de sa forme liée [97-98]. Ces réactions ont parfois été dites « anaphylactoïdes » par analogie avec les accidents authentiquement immuns liés aux grosses molécules entrant dans la composition de certaines préparations martiales.

De la même manière il est préférable de respecter un intervalle de quelques heures entre la prise de fer et la prise de tétracyclines, de diphosphonates ou d'antiacides pour éviter une chélation intestinale du fer [97].

Des précautions particulières sont à observer en cas de prescription concomitante de pénicillamine, la résorption digestive de celle-ci étant diminuée, avec alors un risque de toxicité de celle-ci à l'arrêt de traitement martial [97].

L'acide ascorbique ou vitamine C augmente la résorption intestinale du fer ferreux et l'association est donc déconseillée en cas de diarrhée ou de signes de surdosage [97].

7. Posologie et coût du traitement :

En traitement curatif la posologie est de 100 à 200 mg par jour de sels de fer ferreux en une à deux prises, en préprandial pour une meilleure absorption [104], jusqu'à la correction de la carence en fer avec reconstitution des réserves martiales (environ

quatre mois). Il est inutile de dépasser 300 mg car le fer en excès, non absorbé, sera éliminé [100]. Un contrôle de l'efficacité est souhaitable après trois mois de traitement.

En traitement préventif la posologie est de 50 mg de fer élément par jour, soit un comprimé, à partir de la 24^{ème} semaine d'aménorrhée, à prendre de préférence avant le repas ou à adapter en fonction de la tolérance digestive [97].

Le coût du traitement, pour le TARDYFERON B9[®] par exemple, à la posologie d'un comprimé par jour, est de 0,86 FF par jour (soit 0,14 EURO) et le remboursement par la sécurité sociale s'effectue à concurrence de 70 % [97].

B. UN TRAITEMENT MARTIAL INTRAMUSCULAIRE : LE MALTOFER[®] :

En France c'est la préparation martiale disponible pour traitement de l'anémie ferriprive par injection intramusculaire.

1. Composition :

Le MALTOFER[®], anciennement dénommé Fer LUCIEN[®], est un **complexe d'hydroxyde ferrique polymaltose**, présenté sous forme d'ampoules injectables de 2 ml dosées à 50 mg/ml de fer ferrique. Les substances auxiliaires comprennent de l'hydroxyde de sodium et de l'eau pour préparation injectable [98].

2. Propriétés pharmacodynamiques :

Cela correspond également à l'apport de fer à l'organisme en vue d'assurer essentiellement l'érythropoïèse [98].

3. Propriétés pharmacocinétiques :

Par voie intramusculaire l'incorporation globulaire est importante. Elle est de 50 % entre 8 et 12 jours, de 90 % au 22^{ème} jour et de près de 100 % à un mois. Par contre l'incorporation hépatique et splénique du fer polymaltose est faible (9 % dans le foie) [98-105].

La libération du fer de son complexe fer-polymaltose est lente et progressive, puisque du Fe⁵⁹ est retrouvé lié au polymaltose jusqu'au quatorzième jour et à l'hémossidérine entre la troisième et la quatrième semaine [98-105].

4. Toxicité - Tolérance - Effets indésirables :

En cas de surdosage aigu les signes cliniques et le traitement sont les mêmes qu'en ce qui concerne les préparations orales.

Par ailleurs l'injection intramusculaire de fer polymaltose est douloureuse et laisse une pigmentation résiduelle qui peut être définitive sous forme de tatouage au point

d'injection. Ceci peut néanmoins être prévenu par l'utilisation d'une aiguille pour l'injection distincte de celle qui a servi à aspirer dans la seringue le contenu de l'ampoule, permettant d'éviter le tatouage par des dépôts de fer en surface ou le long de l'injection [98]. On note également une coloration plus foncée des urines, quelques cas de nausées et de réactions dites à tort « anaphylactoïdes » [98].

5. Indications :

Le MALTOFER[®] est indiqué dans le traitement des carences martiales lorsque la voie orale est impossible ou contre-indiquée [98].

La prescription est possible chez la femme enceinte ou pendant l'allaitement dans les conditions normales d'utilisation [98].

6. Contre-indications :

C'est la surcharge martiale (anémie normo ou hypersidérémique telles que la thalassémie, l'anémie réfractaire et l'anémie par insuffisance médullaire) ou l'hypersensibilité à l'un des constituants [98].

Comme pour toute injection intramusculaire, l'association éventuelle à un traitement anticoagulant est à prendre en considération.

7. Interactions médicamenteuses :

Il est déconseillé d'associer le MALTOFER® avec le fer oral afin d'éviter une lipothymie, voire un choc attribué à la libération du fer de sa forme liée et à la saturation de la transferrine. En cas de supplémentation orale préalable ce traitement devra être interrompu 24 heures avant la première injection intramusculaire [98].

8. Posologie et coût du traitement :

Chez l'adulte comme chez l'enfant la posologie est de 1,5 mg/kg et par injection. L'injection est renouvelée tous les trois à sept jours avec un relais par la voie orale dès que possible. Il est nécessaire en effet de surveiller la sidérémie et la capacité de saturation de la transferrine pour éviter tout surdosage [98].

Une ampoule de MALTOFER® coûte 7,88 FF (soit 1,20 EURO).

9. Mode d'administration :

Il est administré par voie intramusculaire stricte, en injection profonde et lente, dans le quadrant supéro-externe du grand fessier [98].

Dans le cadre de l'hémodialyse chronique le produit dilué peut être injecté dans le circuit sanguin extracorporel en milieu de séance, en administration constante et régulière, sans dépasser la dose de 20 mg par heure [98].

C. L'ANCIEN TRAITEMENT INTRAVEINEUX : LE FER-DEXTRAN.

Introduit dans la pharmacopée en 1952, le fer-dextran n'a jamais été commercialisé en France. Son utilisation était essentiellement répandue en Amérique du Sud.

1. Composition :

C'est un complexe d'hydroxyde de fer (III)-dextran [98].

2. Propriétés pharmacodynamiques :

Cela correspond toujours à l'apport de fer à l'organisme pour assurer essentiellement l'érythropoïèse [98].

3. Propriétés pharmacocinétiques :

L'étude d'un complexe de fer-dextran radiomarqué, injecté au patient par voie intraveineuse, montre qu'il se localise initialement dans la rate et le foie avant de s'incorporer dans l'hémoglobine des globules rouges. Onze heures après 40 % de ce complexe seront transportés vers la transferrine [13]. En cas d'injection intramusculaire, l'absorption est lente et incomplète.

Une étude ancienne de Ashby [106] montre l'efficacité du fer-dextran injecté par voie intraveineuse chez 79 patients chirurgicaux présentant une anémie ferriprive, avec une augmentation du taux d'hémoglobine de 8,3 à 12,5 g/dl en trente jours.

4. Effets indésirables - Tolérance – Toxicité :

Cependant, et malgré son efficacité, les effets secondaires du fer-dextran sont nombreux [13] avec, en première ligne, le choc anaphylactique qui a une incidence de 0,6 à 2,3 % et le bronchospasme dont l'incidence se situe entre 0,2 et 0,3 %. On note également de l'urticaire, des hypotensions, des nausées et vomissements, un prurit, de la fièvre, des convulsions, des arthralgies, des myalgies, des lombalgies, des céphalées, des douleurs abdominales, des lymphadénopathies et des phlébites [98].

5. Indications, contre-indications, interactions médicamenteuses :

Cette préparation martiale trouve son indication en cas de carence martiale quand la voie digestive est impossible ou contre-indiquée, et que l'on ne peut avoir recours à la voie intramusculaire, comme en cas de traitement anticoagulant associé [98].

En ce qui concerne les contre-indications nous citerons la surcharge martiale ou les antécédents connus de réaction allergique ou d'hypersensibilité aux dextrans [98].

L'association à une supplémentation martiale orale est également déconseillée, mais nous rappellerons que ce traitement n'est pas utilisé en France et ne l'a jamais été [98].

6. Mode d'administration :

Le fer-dextran est une solution injectable, par voie intraveineuse, mais également par voie intramusculaire [98].

D. UN NOUVEAU TRAITEMENT INTRAVEINEUX : LE FER-SACCHAROSE.

1. Composition :

La seule forme commercialisée en France est le VENOFER[®]. C'est un **complexe d'hydroxyde de fer (III)-saccharose** présenté en solution stérile à 2 % de fer (20 mg Fe/ml), contenant 100 mg de fer trivalent par ampoule [19-98-107-108]. Ainsi les noyaux polynucléaires d'hydroxyde ferrique sont entourés en périphérie par un grand nombre de molécules de saccharose, liées de manière non covalente, ce qui donne un complexe dont la masse moléculaire est d'environ 43 000 daltons, impossible à éliminer par les reins [98-107].

La concentration de saccharose produit une osmolarité globale de 1250 mosmol/l. L'eau injectable est utilisée comme solvant et le pH est ajusté entre 10,5 et 11,0 par addition d'hydroxyde de sodium [98-107].

La structure moléculaire est similaire à celle de la ferritine. Le complexe est stable et n'existe pas sous forme ionique dans les conditions physiologiques [107].

2. Propriétés pharmacodynamiques :

De la famille des antianémiques, le fer trivalent parentéral est un complexe hydroxyde ferrique-saccharose en solution stérile permettant l'apport de fer par la voie intraveineuse en vue d'assurer essentiellement l'érythropoïèse [98-107].

3. Propriétés pharmacocinétiques :

La pharmacocinétique du fer a été étudiée chez douze volontaires sains [108] après administration de 100 mg de complexe fer-saccharose. Les concentrations plasmatiques et urinaires de fer ont été mesurées avant l'administration et dans les 24 heures suivantes. Les niveaux de base ont été déterminés cinq et dix minutes avant l'injection. La concentration moyenne était de $35,7 \pm 12,5$ $\mu\text{mol/l}$. Après l'injection, une augmentation rapide des taux plasmatiques était notée avec une concentration pic de 538 $\mu\text{mol/l}$ (30 mg/l) dix minutes après l'injection. Par ailleurs, et selon les travaux de Langström [109], après cinq minutes seulement on retrouvait ce complexe dans le foie et la moelle osseuse, tandis qu'il n'y a pas de dépôt au niveau du cerveau. On notait qu'il n'y avait pas de différence significative entre les niveaux plasmatiques de fer avant l'injection et 24 heures après.

La demi-vie d'élimination calculée était de 5,3 heures. La clairance d'élimination était de 20,5 ml/min. Le volume de distribution est le volume central, il est de 3,2 l, proche du volume sanguin. Le volume de distribution au point d'équilibre était d'environ 8 litres, indiquant une faible distribution du fer dans les liquides de l'organisme. Etant donné la moindre stabilité du complexe hydroxyde ferrique-saccharose par rapport à la transferrine physiologique, un échange compétitif de fer avec la transferrine a été observé, avec pour

résultat un transport de fer de $31 \pm 6,6$ mg de fer trivalent par 24 heures. L'élimination rénale de fer était inférieure à 5 % de la clairance totale. L'élimination rénale de saccharose atteignait 68 ± 10 % de la dose administrée à 4 heures et 75 ± 11 % à 24 heures [98-107].

D'après les investigations de Langström et coll. [110] en 1995 et de Beshara et coll. en 1999 [111], cinq minutes après injection de complexe fer-saccharose marqué au fer radioactif, à des porcs (Fe^{52}) et à des hommes ($Fe^{52} + Fe^{59}$), des images tomographiques par émission de positrons ont montré une forte activité au niveau du foie et de la moelle osseuse. Les courbes de distribution du fer radioactif dans les différents organes montrent que le fer a été éliminé de la circulation sanguine tout en étant fixé dans les tissus du foie et de la moelle osseuse. Ces résultats montrent que le fer administré peut être retrouvé dans les cinq minutes qui suivent son injection dans les organes de l'hématopoïèse, ce qui signifie que le fer contenu dans le produit est très rapidement mobilisable pour l'érythropoïèse.

Beutler [112] quant à lui a montré que du fer-saccharose marqué au Fe^{59} était incorporé dans les érythrocytes aussi vite que le fer plasmatique.

Par ailleurs Anatkov et coll. [113] ont étudié les effets du fer-saccharose sur les paramètres hématologiques, les niveaux de fer sérique et médullaire et ont montré que le taux de réticulocytes augmentait dès le premier jour après le début du traitement. Le traitement était commencé avec 50 mg de fer suivi par une augmentation quotidienne à 100 puis 200 mg deux fois par semaine avec une dose cumulative de 2100 mg de fer. Dans une étude suivante, c'est 500 ou 800 mg de fer-saccharose qui étaient administrés à des patients présentant une anémie par carence martiale en perfusion de trois ou quatre heures à raison de 165 à 200 mg de fer par heure. La concentration de fer sérique augmentait progressivement atteignant un pic quatre heures après le début de l'administration, puis diminuait pour revenir au niveau de base 48 heures après. Une seconde perfusion donnait la même courbe de concentration en fonction du temps,

indiquant qu'un retour aux conditions de base s'était produit avant que cette seconde perfusion soit débutée. L'excrétion rénale de fer était faible (4 à 6 % de la dose administrée) et le retour aux concentrations urinaires de base était constaté deux jours après le début du traitement. Ce traitement avec le fer intraveineux provoquait une reprise érythropoïétique rapide constatée par une augmentation des réticulocytes et de l'hémoglobinémie. Des effets secondaires étaient constatés dans moins de 3 à 5 % des cas, et ils pouvaient être réduits en espaçant les injections. Des doses cumulatives de 4300 mg par patients ont été utilisées dans cette étude.

4. Effets indésirables - Tolérance - Toxicité :

La toxicité du complexe fer-saccharose est faible. La dose létale 50 (DL-50) intraveineuse du VENOFER[®] chez la souris blanche est supérieure à 200 mg Fe/kg de poids corporel. La toxicité du VENOFER[®] est donc 10 à 20 fois inférieure à celle des sels de fer libres [98-107].

Geisser et coll. [103] en 1992 ont réalisé des travaux sur plusieurs préparations de fer aux formules chimiques et à la stabilité différentes prévues pour l'administration parentérale. Après injection intraveineuse à la souris les effets toxiques sur le foie, les reins, les surrénales, les poumons et la rate ont été étudiés. Avec une dose standard de 200 mg/kg de fer-saccharose quelques nécroses seulement étaient apparentes dans le tissu hépatique, contrastant avec des lésions sévères et étendues observées avec les autres formes de fer, comme le fer-gluconate. De plus petites doses (100 mg/kg) provoquent moins de nécrose. Le fer était retrouvé essentiellement dans le tissu réticulo-endothélial et non dans les parenchymes où il pourrait exercer une action toxique par peroxydation des lipides. Par ailleurs le fer-saccharose n'induit pas de lésion au niveau des reins, des surrénales ou des poumons. Cependant les concentrations de fer sont plus élevées dans ces

organes avec le fer-saccharose qu'avec le fer-dextran en raison d'une élimination plasmatique plus rapide et d'une stabilité plus faible du complexe. Ainsi on peut proposer comme doses thérapeutiques 1 à 4 mg/kg ou 100 à 200 mg en injection lente ou en perfusion dans 100 à 200 ml de sérum physiologique isotonique une fois par jour ou tous les deux jours.

Cette faible toxicité peut être due à la stabilité du complexe fer-saccharose à l'origine de l'absence de fer ionique circulant, évitant une surcharge en fer des systèmes de transport du fer physiologique [107]. Ces faits expérimentaux sont confirmés par la faible incidence des effets adverses et des complications succédant à l'administration de fer-saccharose aux doses thérapeutiques [107].

On redoute, par analogie au fer-dextran, mais on note de manière exceptionnelle des réactions graves de type anaphylactique. Rappelons en effet que ce sont les dextrans associés au fer qui ont pu provoquer des allergies, et non la molécule de fer elle même. De plus, pour le fer-saccharose, le poids moléculaire inférieur et l'absence de structure polymérique suggère que les réactions anaphylactiques devraient être moins fréquentes qu'avec les dextrans [107]. Commercialisé en Suisse depuis 1995, un million d'ampoules de VENOFER® ont été utilisées et les données de pharmacovigilance ne signalent que deux cas de réaction sévère, probablement étiquetées à tort de réaction anaphylactique. La première était probablement en rapport avec une injection trop rapide de produit non dilué, et la deuxième probablement avec une interaction médicamenteuse [114].

Occasionnellement peuvent apparaître une sensation de goût métallique [115], des maux de tête, des nausées ou des vomissements [98-107]. Plus rarement on note des paresthésies, des troubles digestifs, des douleurs musculaires, une fièvre, une hypotension, une urticaire, des bouffées de chaleur, des œdèmes des extrémités [98-107].

Au site d'injection peuvent apparaître un spasme veineux ou une phlébite. L'extravasation au site d'injection peut provoquer douleurs, inflammation, formation d'abcès aseptiques et pigmentation brune définitive de la peau [98-107].

Sur l'ensemble de l'expérience clinique colligée, les seuls effets secondaires mineurs observés, rencontrés rarement, sont mentionnés dans le tableau XIII :

| | |
|---|-------|
| Goût métallique | 2,8 % |
| Bouffées de chaleur | 1,8 % |
| Nausées | 0,9 % |
| Sensation de brûlure à l'injection | 0,9 % |
| Vertiges et chute de la pression artérielle | 0,5 % |

Tableau XIII: ensemble des effets secondaires colligés de l'expérience clinique (d'après le dossier thérapeutique du VENOFER® [107]).

Un surdosage peut causer une surcharge martiale responsable d'hémossidérose. C'est la raison pour laquelle il est recommandé de ne jamais dépasser une dose totale de 15 mg/kg [107]. En cas d'ingestion accidentelle ou volontaire la symptomatologie et le traitement sont identiques au surdosage en fer oral et ont déjà été traités plus haut.

5. Indications :

Le VENOFER® a obtenu l'autorisation de mise sur le marché le 08 avril 1999, dans deux indications [107]:

- ◆ le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est avéré insuffisant ou mal toléré ;
- ◆ en situation préopératoire chez des patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (taux d'hémoglobine entre 9 et 11 g/dl) et que leur ferritinémie initiale soit inférieure à 150 µg/l.

6. Contre-indications :

Il en existe plusieurs [107]:

- ◆ l'anémie dont la cause n'est pas un déficit martial ;
- ◆ la surcharge martiale ou les troubles de l'utilisation du fer comme dans l'hémochromatose primitive ou secondaire, en particulier en cas d'hémolyse ;
- ◆ l'hypersensibilité connue aux complexes mono ou disaccharidiques de fer ;
- ◆ l'éthylisme chronique, notamment en cas de cirrhose du foie en phase de décompensation ;
- ◆ l'hépatite virale.

Certaines précautions d'emploi doivent être respectées, notamment chez l'asthmatique, chez le patient ayant une capacité totale de fixation du fer réduite et/ou présentant un déficit en acide folique, qui sont particulièrement exposés au risque d'une réaction anaphylactique. Par ailleurs des épisodes hypotensifs peuvent apparaître en cas d'injection trop rapide [107].

7. Interactions médicamenteuses :

L'association avec les sels de fer par voie orale est déconseillée car il existe un risque de lipothymie, voire de choc par libération rapide du fer de sa forme complexe et saturation de la sidérophiline [98-107].

8. Posologie et coût du traitement :

La dose totale à administrer, déterminée en fonction du taux d'hémoglobine et du poids corporel, adaptée individuellement en tenant compte du déficit en fer total, peut être calculée selon la formule suivante [107]:

$$\text{poids corporel} \times [\text{Hb cible} - \text{Hb actuelle}] \times 2,4 + \text{réserves de fer}$$

- ✓ le poids corporel étant exprimé en kg ;
- ✓ le taux d'hémoglobine étant exprimé en g/dl ;
 - le facteur $2,4 = 0,0034 \times 0,07 \times 1000 \times 10$ où :
 - 0,34 % est environ le contenu de l'hémoglobine en fer (1g d'hémoglobine contient environ 3,4 mg de fer);
 - 7 % est la proportion du poids corporel représentant le volume sanguin ;
 - 1000 est le facteur de conversion des grammes en milligrammes ;
 - 10 est le facteur de conversion des l^{-1} en 100 ml^{-1} ;

- ✓ le taux d'hémoglobine cible est de 13 g/dl jusqu'à 35 kg et de 14 g/dl au-dessus de 35 kg de poids corporel ;
- ✓ les réserves en fer, exprimées en mg, sont de 15 mg/kg jusqu'à 35 kg et évaluées à 500 mg au-dessus de 35 kg.

De manière plus spécifique, chez l'insuffisant rénal chronique, la posologie initiale recommandée est de 2 à 4 mg/kg par semaine pendant quatre à douze semaines selon l'importance du déficit à combler. En traitement d'entretien, pour compenser les pertes de fer estimées entre de 2 et 5 mg par jour, la dose de 2 mg/kg peut être administrée une ou deux fois par mois [107].

Lors d'un programme préopératoire de don de sang autologue avec érythropoïétine, une supplémentation en fer n'est indiquée que si les réserves de fer sont insuffisantes pour compenser la perte de fer attendue (soit pour une ferritinémie inférieure à 150 µg/l). Pour tenir compte du temps nécessaire à l'érythropoïèse, il est souhaitable de débiter le traitement martial au moins deux semaines avant la première soustraction sanguine. La posologie recommandée est alors de 2 à 3 mg/kg par semaine pendant cinq semaines, avec une posologie maximale qui ne doit pas dépasser 15 mg/kg. Plus précisément si la quantité de sang soustrait est connue, la quantité de fer à administrer en mg est égale au nombre d'unités de sang supposées perdues multiplié par 200, sachant que l'administration de 200 mg de fer permet une augmentation de la concentration en hémoglobine équivalente à celle obtenue par l'administration d'une unité de sang. On peut aussi raisonner à partir de la concentration en hémoglobine si celle-ci est connue et on utilise alors la formule générale en considérant que, dans ce cas, les réserves en fer n'ont pas besoin d'être restaurées, soit [107]:

| |
|--|
| Poids corporel (kg) x [Hb cible - Hb actuelle (g/dl)] x 2,4. |
|--|

En terme de coût le traitement par fer intraveineux correspond à 66,36 FF TTC par ampoule de 100 mg [98-107].

9. Mode d'administration :

C'est la voie intraveineuse stricte, en perfusion lente [98-107].

On peut également l'injecter directement dans le circuit sanguin extra corporel en hémodialyse [98-107].

La dilution est réalisée immédiatement avant la perfusion, exclusivement dans une solution isotonique de chlorure de sodium, à raison de 100 mg pour 100 ml. La perfusion doit être lente avec un débit de 3,5 ml par minute, sans dépasser trois ampoules en au moins 90 minutes, ceci après avoir pris le soin de réaliser une dose-test qui consiste en une injection très lente de la moitié d'une ampoule lors de la première injection [107].

E. LA TRANSFUSION SANGUINE.

La transfusion sanguine n'est pas de pratique courante en obstétrique, cependant elle n'est pas exceptionnelle. La plupart des études anglo-saxonnes publiées et citées dans l'article de Kruskall [116] rapportent que pendant et après l'accouchement le taux de transfusion sanguine est de 1 à 2,5 %, tandis qu'en cas de césarienne ce taux peut-être de 3,1 à 8 %. Le taux d'hémoglobine pré-partum est alors un facteur prédictif de la nécessité de transfusion sanguine per et/ou postopératoire.

Dans l'établissement où a été réalisé ce travail, le taux de transfusion pour l'accouchement par voie basse est de 0,3 à 0,5 %, tandis qu'il est de 1,9 à 3,2 % pour la césarienne.

1. Règles qualitatives de transfusion sanguine chez la femme enceinte :

Chez la femme enceinte le choix des produits sanguins labiles est guidé par la prévention particulièrement attentive de l'allo-immunisation anti-érythrocytaire et des complications infectieuses [117].

La transfusion d'érythrocytes doit être isogroupe-isorhésus, avec une recherche d'agglutinines irrégulières datant de moins de 72 heures. Plus précisément l'administration de sang phénocompatible pour les antigènes « D, C, c, E, e » du système Rhésus et l'antigène Kell permet de prévenir l'apparition de 70 % des anticorps irréguliers [117].

Par ailleurs, en contexte obstétrical, les concentrés globulaires utilisés doivent être qualifiés « CMV négatif » afin de prévenir toute transmission de cette infection au fœtus [117].

L'utilisation de produits déleucocytés, dorénavant obligatoire, était auparavant fortement recommandée pour réduire le risque de transmission de germes intraleucocytaires viraux ou bactériens. La déleucocytation est une alternative jugée satisfaisante si on ne dispose pas de produits « CMV négatif » [117].

2. Indications de la transfusion d'érythrocytes pendant la grossesse et dans le peripartum :

En quinze ans les mentalités ont largement évolué vis à vis de la transfusion en cours de grossesse. En 1983 il était tacitement admis qu'une patiente anémiée avec un taux d'hémoglobine ≤ 9 g/dl devait être transfusée, ce qui portait le taux de transfusion d'érythrocytes en cours de grossesse à 25 %. En 1993 ce seuil de transfusion a été défini par une conférence de consensus. Il correspond à un taux d'hémoglobine ≤ 8 g/dl en dehors d'intolérance clinique majeure de la mère et/ou du fœtus [118].

Les critères de décision de transfusion pendant la grossesse prennent en compte la spoliation sanguine, le terrain maternel et/ou fœtal et les pertes prévisibles de l'accouchement [118]. Les pertes sanguines physiologiques au cours de l'accouchement par voie basse étant estimées à 500 ml.

3. Indications de la transfusion d'érythrocytes pendant et après une césarienne :

Il existe des critères précis de décision vis-à-vis de la transfusion d'érythrocytes pour la césarienne, ils sont de trois ordres [118] :

- ↳ la spoliation sanguine, selon son importance et son caractère aigu ou chronique ;
- ↳ le terrain maternel et/ou fœtal, prenant en compte le taux d'hémoglobine pré-opératoire et l'existence éventuelle d'une pathologie maternelle et/ou foetale préexistante ;

↳ les pertes prévisibles pour cette intervention, qui sont estimées entre 800 et 1200 ml, mais qui, dans certaines circonstances, peuvent très largement dépasser ces chiffres.

a) En cas de spoliation sanguine chronique :

L'anémie chronique semble responsable d'accouchement prématuré [71-79] et d'hypotrophie fœtale [73]. Par ailleurs des études animales ont montré que lors de la diminution de moitié de l'hématocrite le débit cardiaque et le flux sanguin utero-placentaire maternel étaient augmentés afin de maintenir une oxygénation fœtale. Or il n'en demeurait pas moins que les capacités d'extraction de l'oxygène étaient maximales et que toute baisse supplémentaire de l'hématocrite et de l'hémoglobininémie pouvait être catastrophique pour le fœtus [76].

b) En cas de spoliation aiguë en fin de grossesse :

La spoliation sanguine aiguë survient essentiellement dans le cadre de l'hématome rétroplacentaire, du placenta praevia et de la rupture utérine. Elle peut également se rencontrer pour des utérus surdistendus, comme dans le cas de grossesses multiples, d'hydramnios, de macrosomie fœtale ou encore au cours d'atonies utérines favorisées par un travail long, la dystocie dynamique et/ou mécanique et les infections ovulaires [118].

Dans ce cas la souffrance fœtale aiguë peut être directement liée à l'importance de la spoliation sanguine maternelle [118]. Une étude animale ancienne de Romney et coll. [119] a montré qu'une diminution de la volémie maternelle de 20 ml/kg était le seuil

d'apparition de la chute de la PaO₂ tissulaire fœtale. Par ailleurs l'étude de Bissonnette et coll. [78] montre qu'une diminution de moitié de l'hématocrite entraîne une dépression importante, bien que transitoire, de l'activité respiratoire du fœtus dans les trois heures suivant l'apparition de l'anémie avec une chute d'environ 60 % de la PaO₂ fœtale et de 20 % de sa PvO₂.

c) En post-partum :

Les causes d'hémorragie secondaire sont l'atonie utérine, la rétention de cotylédon placentaire ou de membranes et l'hémostase imparfaite de l'hystérotomie [118]. La décision de transfusion sera prise selon que l'hémorragie est ou non maîtrisée, qu'elle est susceptible ou non de récidiver et selon la sévérité de l'anémie et sa tolérance maternelle [118].

d) En résumé et en pratique :

Le tableau XIV peut donner un aperçu des différentes situations obstétricales et de leurs implications thérapeutiques [120]:

| AVANT CESARIENNE | | |
|----------------------------------|--|--|
| <u>Hb < 8 g/dl</u> | <u>8 < Hb ≤ 9 g/dl</u> | <u>Hb > 9 g/dl</u> |
| <i>Transfusion systématique</i> | <i>Pas de transfusion systématique sauf si :</i> <ul style="list-style-type: none"> ↳ Intolérance maternelle ↳ Intolérance fœtale ↳ Grossesse gémellaire ↳ Hémorragie prévisible ↳ Pathologie maternelle | <i>Pas de transfusion systématique, mais :</i> CGR à disposition si hémorragie prévisible |
| PENDANT CESARIENNE | | |
| <u>Hb > 8 g/dl</u> | | |
| Pertes sang ≤ 1200 ml | | Pertes sang > 1500 ml |
| <i>Pas de transfusion</i> | | <i>Transfusion</i> |
| APRES CESARIENNE | | |
| <u>Hb < 7 g/dl</u> | <u>7 ≤ Hb ≤ 9 g/dl</u> | <u>9 < Hb < 12 g/dl</u> |
| <i>Transfusion</i> | <i>Pas de transfusion sauf si intolérance clinique</i> <i>Supplémentation martiale</i> | <i>Pas de transfusion</i> <i>Supplémentation martiale</i> |

Tableau XIV : conduite à tenir en fonction du taux d'hémoglobine en cas de césarienne (d'après la conférence de consensus SFAR-ANDEM [120]).

F. COMPARAISON DES DIFFERENTES METHODES D'APPORT MARTIAL.

En comparant les différentes méthodes d'apport martial, il apparaît des inégalités dans le rapport « coût / efficacité-tolérance » (tableau XV) [121] :

| | Contenu en fer | Coût (\$/g fer) | Goût | Efficacité | Effets indésirables |
|-----------------------|----------------|--------------------|-----------|------------|--|
| « PER OS » | | | | | |
| <i>Comprimé</i> | 60-100 mg/cp | 1 | Médiocre | Excellent | Troubles gastro-intestinaux |
| <i>Steak</i> | 16 mg/livre | 300 | Excellent | Médiocre | Prise de poids |
| PARENTERAL | | | | | |
| <i>Erythrocytes</i> | 1 mg/ml | 920 | - | Excellent | Fièvre, jaunisse, insuffisance rénale, choc, SIDA, hépatites |
| <i>Fer dextran</i> | 50 mg/ml | 900 | - | Excellent | Fièvre, rash, arthralgies, lymphadénopath, anaphylaxie |
| <i>Fer saccharose</i> | 20 mg/ml | 100 | - | Excellent | Bonne tolérance |

Tableau XV: Comparaison des différentes méthodes d'apport martial (d'après BERIS [121]).

D'après Burns et coll. [13] les cinq indications de traitement martial par voie parentérale sont :

- ◆ la malabsorption digestive ;
- ◆ l'intolérance au traitement oral ;
- ◆ la nutrition parentérale au long court ;
- ◆ le patient non compliant au traitement martial oral ;
- ◆ la nécessité d'apporter une grande quantité de fer pour une correction rapide de l'anémie (hémorragie chronique ou spoliation sanguine aiguë).

Par ailleurs plusieurs auteurs ont montré que dans les cas d'anémies sévères seul le traitement parentéral était efficace pour suppléer la carence en fer et assurer l'érythropoïèse [122-123-124].

Dans le contexte de la grossesse l'anémie ferriprive est fréquente et peut avoir un retentissement sur la mère et son fœtus [71-72-73-74-75]. Le traitement par apport martial est alors indispensable, et dans les situations complexes, à risque d'accouchement hémorragique, ou lors de menace d'accouchement prématuré, il devient urgent et nécessaire pour limiter le risque de transfusion du peri-partum. Les préparations martiales orales n'ont pas fait la preuve de leur rapide efficacité et le fer-saccharose, déjà étudié chez la femme enceinte dans une étude prospective d'Al-Momen [12], méritait des travaux complémentaires sur sa tolérance et son efficacité.

ETUDE PERSONNELLE

IV. ETUDE PERSONNELLE.

C'est une étude prospective qui a été menée sur une période de quinze mois, du 1^{er} janvier 1998 au 31 mars 1999 à la Maternité Régionale de Nancy conjointement entre les services d'anesthésie-réanimation et de gynécologie-obstétrique.

Le protocole a été accepté par le Comité Consultatif pour la Protection des Personnes pour la Recherche Biomédicale du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy le 13 novembre 1997.

La Maternité Régionale de Nancy est promoteur de cette étude. L'accord du Comité de Recherche Clinique de l'établissement a été obtenu, ainsi qu'une participation aux frais engendrés par ce travail à partir du « budget recherche ».

L'appui de l'industrie pharmaceutique a permis d'obtenir à titre gratuit les ampoules intraveineuses de fer-saccharose nécessaires au traitement des patientes, et une participation financière au budget des examens biologiques, à concurrence de la moitié de leur montant.

A. BUT DE L'ETUDE.

Il s'agissait d'une étude clinique prospective ouverte dont le but était de comparer l'efficacité d'un nouveau traitement de l'anémie par carence martiale de la femme enceinte à un traitement de référence.

Ce nouveau traitement consistait en une supplémentation martiale par voie intraveineuse avec le complexe hydroxyde ferrique-saccharose [VENOFER[®] des laboratoires VIFOR FRANCE SA] dont on comparait l'efficacité à un traitement oral par sulfate ferreux sesquihydraté ($\text{FeSO}_4 \cdot 1,5 \text{H}_2\text{O}$ à 160,2 mg par comprimé, soit 80 mg de fer métal par comprimé) [TARDYFERON[®] des laboratoires ROBAPHARM].

B. PATIENTES ET METHODE.

Les patientes anémiées étaient dépistées par la numération globulaire du sixième mois de grossesse qui fait partie des examens obligatoires prénatals [42] et le protocole était réalisé pendant le sixième mois de leur grossesse.

1. Critères d'inclusion :

Cette étude incluait des patientes de plus de dix-huit ans, ayant une anémie avec un taux d'hémoglobine compris entre 8 et 10 g/dl et dont le volume globulaire moyen était inférieur à $100 \mu^3$. Cette anémie devait être ferriprive avec une ferritinémie inférieure à 50 $\mu\text{g/l}$ ce qui correspondait à une réserve martiale de moins de 500 mg [5] ne permettant pas de faire face aux besoins du troisième trimestre de la grossesse estimés à 600 mg [47].

2. Critères d'exclusion :

Les patientes souffrant de toute autre anémie que ferriprive étaient exclues. Elles devaient également être exemptes de toute pathologie telle qu'un asthme, une hépatite virale ou une cirrhose. Sur le plan obstétrical les grossesses multiples et les menaces d'accouchement prématuré étaient exclues de l'étude, de même que les patientes suspectes d'infection aiguë jugée par l'hyperleucocytose.

La prescription d'un traitement martial oral antérieur n'intervenait pas, mais les patientes ayant eu une administration parentérale de fer préalable étaient exclues. Les patientes ayant une intolérance connue aux dérivés du fer ou ayant une surcharge en fer comme cela est le cas dans l'hémossidérose ou l'hémochromatose n'étaient pas incluses dans l'étude.

Les patientes ne pouvant se rendre aisément à la Maternité, ayant des difficultés de compréhension quant aux contraintes de l'étude ou ne pouvant donner leur consentement éclairé et celles ayant participé à un essai clinique dans le mois précédent étaient également exclues de l'étude.

Aux patientes susceptibles d'être incluses dans l'étude, lors d'un entretien avec le médecin responsable, était remis un formulaire d'information (annexe 3). Les patientes qui acceptaient de participer à la recherche devaient signer avec le médecin responsable le formulaire de consentement éclairé (annexe 4).

3. Répartition des patientes en deux groupes :

Le nombre total de patientes nécessaires pour l'étude était de 50, soit 25 dans chaque groupe. Ce nombre a été calculé à partir des hypothèses suivantes et des données de la littérature [115] :

⇒ Risque alpha = 5 % ;

⇒ Puissance $(1 - \beta) = 95\%$;

⇒ supposant que 20 % des patientes sous fer oral vont atteindre un taux d'hémoglobine à 12 g/dl, ce qui est optimiste selon la littérature, et que 20 % des patientes sous fer intraveineux ne vont pas atteindre 12 g/dl, ce qui est sévère toujours selon la littérature.

La répartition dans un groupe se faisait par randomisation et après acceptation du protocole par la patiente.

La table de randomisation proposée, représentée en annexe 5, permettait de répartir les patientes dans les deux groupes :

• « 1 » correspondant au groupe « FER IV »

• « 0 » au groupe « FER PO ».

4. Protocole thérapeutique :

a) Pour le groupe intraveineux [IV] :

Le groupe n° 1 était le groupe du traitement martial par voie intraveineuse (VENOFER®).

Le traitement durait quatre semaines. La dose totale de fer était calculée selon la formule suivante qui, arrondie à l'unité supérieure, nous donnait le nombre d'ampoules, réparties en six injections :

$$\text{POIDS X (HB CIBLE – HB ACTUELLE) X 0.24 + 500 mg}$$

POIDS = poids de référence de la patiente, en pré-partum, exprimé en kg ;

HB CIBLE, exprimée en g/l, fixé dans notre étude à 120 g/l ;

HB ACTUELLE, exprimée en g/l, correspondant au taux d'hémoglobine à l'inclusion ;

0,24 = facteur de correction qui tient compte du poids du malade et du contenu de l'hémoglobine en fer ;

500 mg = réserve martiale.

Les injections étaient réalisées par voie intraveineuse lente, pour deux ampoules au maximum par injection, en cinq minutes par ampoule.

Lors de la première injection le quart de l'ampoule était injecté très lentement en surveillant pendant quinze minutes les manifestations d'intolérance telles que réactions allergiques, anaphylactoïdes ou hypotension.

Au-delà de deux ampoules, le fer était administré en perfusion lente, dans du sérum chloruré isotonique, à raison d'une ampoule dans 100 ml sur une durée minimale d'une heure et demi pour trois ampoules.

Le traitement était interrompu quand la dose totale était atteinte, soit à la sixième injection ou si le taux d'hémoglobine contrôlé de manière hebdomadaire atteignait «l'HB CIBLE », soit 12g/dl.

Ce traitement était associé à une supplémentation par de l'acide folique à raison de trois comprimés de SPECIAFOLDINE[®], soit 15 mg par jour, dans le but de gommer toute influence d'une carence en folates.

Toute administration orale supplémentaire de fer était exclue pendant ces quatre semaines.

Quel que soit le groupe, au bout des quatre semaines, le relais était pris par voie orale, à l'appréciation et aux posologies habituellement retenues par le médecin ou la sage-femme qui suivait la grossesse.

b) Pour le groupe per-os [PO] :

Le groupe n° 2 était le groupe du traitement martial par voie orale (TARDYFERON[®]).

Le traitement durait quatre semaines également. Il consistait en la prise orale de trois comprimés de TARDYFERON[®], dosé à 80 mg, soit 240 mg de fer élément par jour.

Ce traitement était également associé à une supplémentation par SPECIAFOLDINE[®], à raison de trois comprimés, soit 15 mg par jour.

L'observance du traitement devait être scrupuleusement notée sur un calendrier fourni à la patiente (annexe 6).

5. Surveillance du traitement :

a) Surveillance clinique :

Lors de la visite d'inclusion un entretien médical permettait de rechercher les antécédents ou de dépister une pathologie évolutive.

A chaque visite une recherche des effets indésirables liés ou susceptibles d'être liés au traitement était entreprise. Ainsi étaient notés tout événement intercurrent : hypotension artérielle au cours des injections, tachycardie, hyperthermie, douleurs articulaires ou abdominales, sensation d'oppression thoracique, céphalées, vertiges, troubles digestifs, éruption cutanée, réactions allergiques, apparition d'un goût singulier pendant l'injection.

Pour l'accouchement étaient relevés, sa date en semaines d'aménorrhée, ses modalités, le sexe de l'enfant, son poids de naissance et son score d'Apgar. Les événements du post-partum étaient également colligés, notamment une anémie, ainsi que toute transfusion sanguine.

b) Surveillance biologique :

Toute femme acceptant d'entrer dans le protocole bénéficiait d'un bilan initial comportant :

- * la numération globulaire prévue lors des examens prénatals obligatoires du sixième mois avec taux d'hémoglobine, mesure du volume globulaire moyen, teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine, contenu en hémoglobine ;
- * le comptage des réticulocytes ;
- * la ferritinémie ;
- * le dosage de la transferrine et de son coefficient de saturation ;
- * le taux de folates érythrocytaires.

Les patientes bénéficiaient ensuite d'une surveillance biologique en cours de traitement, à savoir une numération globulaire et un comptage des réticulocytes le huitième, le quinzième et le vingt et unième jour.

Un bilan final du statut martial était pratiqué le dernier jour du traitement, soit à J₃₀. Il comportait, en plus de la numération globulaire et du comptage des réticulocytes, une ferritinémie, un dosage de la transferrine et de son coefficient de saturation.

Lors de l'entrée en salle de travail, un bilan était prélevé lors de la pose de la perfusion, comportant une numération globulaire et un taux de ferritine.

A la naissance, une évaluation du statut martial de l'enfant était effectuée par ponction veineuse au cordon ombilical consistant en une numération globulaire et un taux de ferritine.

La chronologie de ces examens biologiques de contrôle peut-être schématisée dans le tableau XVI :

| | <u>INCLU</u> | <u>J8</u> | <u>J15</u> | <u>J21</u> | <u>J30</u> | <u>ACCT.</u> |
|----------------------------------|--------------|-----------|------------|------------|------------|--------------|
| Numération globulaire | X | X | X | X | X | X |
| Comptage réticulocytes | X | X | X | X | X | |
| Ferritinémie | X | | | | X | X |
| Transferrine | X | | | | X | |
| Coefficient de saturation | X | | | | X | |
| Folates érythrocytaires | X | | | | | |

INCLU = inclusion ; ACCT = accouchement.

Tableau XVI : chronologie des examens de surveillance biologique.

Toutes les données recueillies, anthropométriques, cliniques et biologiques, étaient consignées dans un cahier de recueil des données, confidentiel et personnel à chaque patiente.

C. METHODE STATISTIQUE :

La répartition des résultats n'obéissant pas à une répartition normale (Loi de Gauss-Laplace), des tests non paramétriques ont été retenus pour l'analyse statistique des données. A savoir :

- **le test de Mann Whitney** : test statistique qui permet d'effectuer une comparaison sur séries non appariées ;
- **le test de Wilcoxon** : test statistique qui permet d'effectuer une comparaison sur séries appariées ;
- **la significativité** était définie par un $p < 0,05$.

Le logiciel de statistiques utilisé était STAT-VIEW.

D. RESULTATS.

Cette étude prospective ouverte réalisée sur une période de quinze mois a inclus 50 patientes : 25 patientes bénéficiant du traitement par supplémentation orale et 25 du traitement intraveineux.

A l'issue de l'étude 3 patientes ont du être exclues. Une des 3 figurait dans le groupe intraveineux avec le diagnostic d'anémie ferriprive, mais devant l'inefficacité du traitement à J₈ et J₁₅, corrélée à une augmentation nette de la ferritinémie, le diagnostic a été révisé. Les 2 exclusions du groupe per os sont dues à un accouchement prématuré 48

heures après l'inclusion pour la première et une absence de suivi biologique pour la seconde (patiente perdue de vue entre l'inclusion et l'accouchement). Deux patientes ont accouché dans un autre établissement ne permettant pas d'obtenir les données pédiatriques et celles de l'accouchement

1. Description des patientes.

Une présentation des patientes au cas par cas est jointe en annexe 7.

A l'inclusion les deux groupes sont comparables, tant pour les données anthropométriques que pour les données biologiques. Les tests statistiques effectués n'ont pas montré de différence significative. Il est cependant important de noter que l'origine ethnique des patientes se répartit différemment selon le groupe, avec plus de caucasiennes dans le groupe PO que dans le groupe IV.

a) **Données anthropométriques [tableau XVII] :**

| | Groupe IV n = 24 | Groupe PO n = 23 | p |
|--|----------------------------|----------------------------|----------|
| Age (ans) | 25 ± 2,0 | 25 ± 3,0 | NS |
| Poids (kg) | 55 ± 5,0 | 53 ± 7,0 | NS |
| Taille (cm) | 162 ± 6,0 | 160 ± 5,0 | NS |
| Origine ethnique (caucasienne /non caucasienne) | 12/12 | 15/8 | NS |
| Parité (primipare/ multipare) | 10/14 | 10/13 | NS |
| Age gestationnel à l'inclusion (S.A.) | 27 ± 1,5 | 28 ± 2,0 | NS |

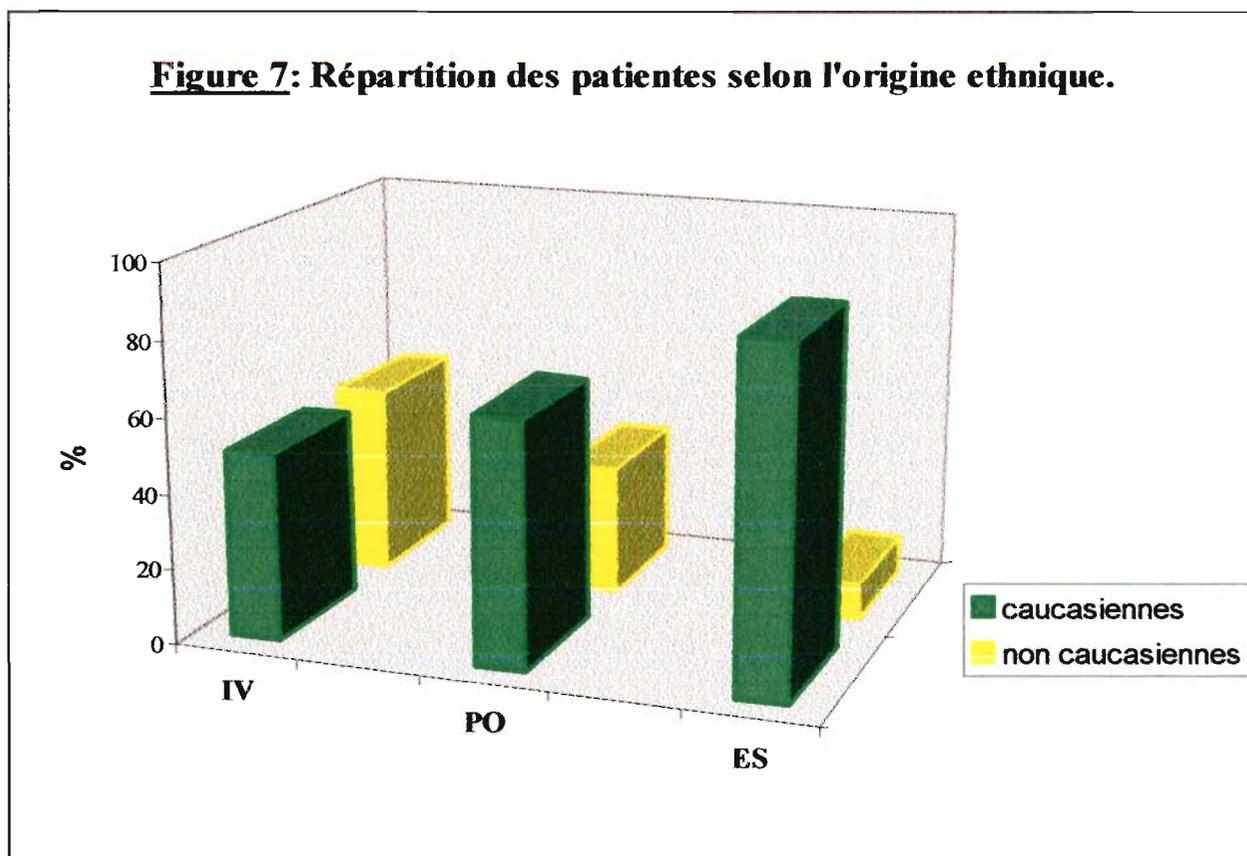
Médianes ± M.A.D. (déviation absolue par rapport à la médiane)

S.A. = semaines d'aménorrhée.

Tableau XVII : Données anthropométriques des patientes (Groupe IV versus Groupe PO).

Il existait dans la population anémiée recrutée une sur-représentation de femmes d'origine non caucasienne (50 % dans le groupe IV et 65,2 % dans le groupe PO) par rapport à la population globale de l'établissement (90,2 % de caucasiennes) (figure 7) :

Figure 7: Répartition des patientes selon l'origine ethnique.



IV = groupe IV ; PO = groupe PO ; ES = Etablissement de Soins (Maternité Régionale).

b) Données biologiques de la mère à l'inclusion :

Les données biologiques de la mère à l'inclusion peuvent être exprimées en médianes et résumées dans le tableau XVIII.

A l'inclusion les patientes du groupe IV et celles du groupe PO étaient comparables du point de vue de leurs données biologiques et il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes, sauf en ce qui concerne le taux de M.C.H.C., plus élevé dans le groupe PO.

| | Groupe IV n = 24 | Groupe PO n = 23 | p |
|---|----------------------------|----------------------------|----------|
| Taux d'hémoglobine (g/dl) | 9,6 ± 0,4 | 9,7 ± 0,3 | NS |
| M.C.H. (pg) | 28,6 ± 2,4 | 30,5 ± 1,8 | NS |
| M.C.H.C. (g/l) | 32,9 ± 0,6 | 33,5 ± 0,6 | < 0,05 |
| V.G.M. (fl) | 86,2 ± 5,9 | 88,8 ± 4,1 | NS |
| Numération réticulocytes (10⁶/mm³) | 0,095 ± 0,03 | 0,075 ± 0,02 | NS |
| Taux de ferritine (µg/l) | 6,5 ± 2,5 | 8,0 ± 4,0 | NS |
| Taux de transferrine (g/l) | 3,9 ± 0,5 | 4,1 ± 0,4 | NS |
| Coefficient de saturation (%) | 9,0 ± 2,0 | 10,0 ± 4,0 | NS |
| Folates érythrocytaires (ng/ml) | 450 ± 121 | 387 ± 130 | NS |

Médianes ± M.A.D. (déviation absolue par rapport à la médiane)

M.C.H. = teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

M.C.H.C. = teneur globulaire moyenne en hémoglobine

V.G.M. = volume globulaire moyen.

Tableau XVIII : Données biologiques des patientes à l'inclusion (Groupe IV versus Groupe PO).

c) Pathologies sous-jacentes :

(1) Le tabagisme :

Le tabagisme actif représentait 31,9 % des patientes incluses, soit 29,2 % pour le groupe IV et 34,8 % pour le groupe PO. Ces chiffres correspondaient à ceux du tabagisme actif des patientes de notre établissement en 1998, soit 31,7 %.

Le sevrage tabagique en début de grossesse concernait deux patientes du groupe IV et une patiente du groupe PO.

(2) Les allergies :

• **Dans le groupe intraveineux il existait :**

- ↳ chez la patiente n° 1 : une pollinose saisonnière ;
- ↳ chez la patiente n° 10 : une allergie à l'amoxicilline et à l'érythrocyne ;
- ↳ chez la patiente n° 17 : une allergie à la pénicilline et aux cyclines ;
- ↳ chez la patiente n° 30 : une allergie à l'aspirine et au SURGAM[®] ;
- ↳ chez la patiente n° 36 : une atopie et une allergie à la CLARYTINE[®] et au LOCOÏD[®].

- **Dans le groupe per os il existait :**

- ↳ chez la patiente n° 7 : une allergie à l'AUGMENTIN® ;

- ↳ chez la patiente n° 26 : une atopie.

(3) Les pathologies pré-existantes à la grossesse :

- **Dans le groupe intraveineux il existait :**

- ↳ chez la patiente n° 1 : une colopathie à type rectocolite ulcéro-hémorragique ;

- ↳ chez la patiente n° 8 : une hypotrichose congénitale ;

- ↳ chez la patiente n° 20 : un rhumatisme articulaire aigu dans l'enfance, asymptomatique ;

- ↳ chez la patiente n° 25 : un goître non étiqueté ;

- ↳ chez la patiente n° 27 : une crise convulsive inaugurale, qui n'avait pas récidivé et pour laquelle aucune étiologie n'avait été mise en évidence ;

- ↳ chez la patiente n° 31 : un diabète insulino-dépendant depuis l'enfance traité par insulinothérapie sous-cutanée associé à une hypertension artérielle essentielle traitée par alphas-méthyl-dopa (ALDOMET®) ;

- ↳ chez la patiente n° 34 : des lithiases biliaires et un déficit neurologique post-traumatique dans le territoire de L₅-S₁ avec steppage ;

- **Dans le groupe per os il existait :**

- ↳ chez la patiente n° 7 : une hypertension artérielle essentielle non traitée;
- ↳ chez la patiente n° 24 : une hypothyroïdie et une hypoparathyroïdie ;
- ↳ chez la patiente n° 45 : un déficit constitutionnel en antithrombine III ;
- ↳ chez la patiente n° 46 : une dénutrition sévère.

(4) Les pathologies apparues pendant la grossesse :

Le diabète gestationnel apparaissait chez une patiente du groupe IV et deux patientes du groupe PO. Chez une patiente du groupe IV on notait l'apparition d'une hypertension artérielle isolée, sans protéinurie.

d) Mode d'accouchement et pathologies du post-partum :

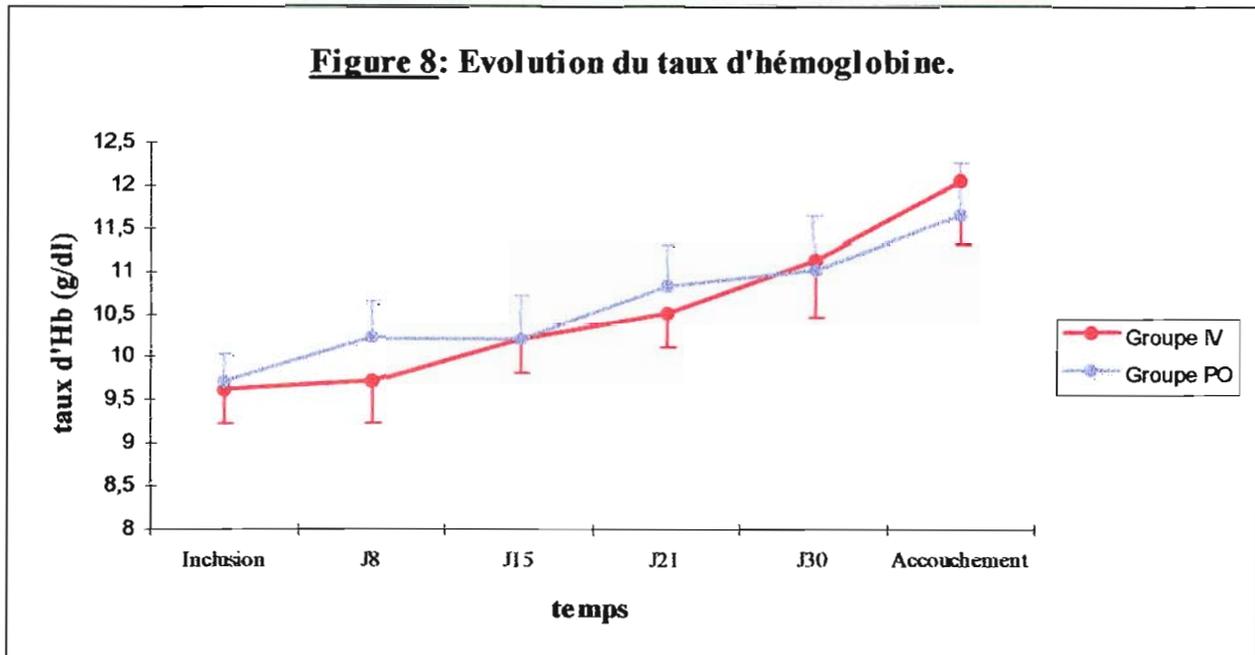
Dans l'étude le taux de césariennes était de 19,1 %, dont 20,8 % dans le groupe IV et 17,4 % dans le groupe PO. Ces chiffres correspondent à ceux de l'établissement avec un taux de 20,6 % de césariennes en 1998.

Une patiente du groupe PO a du être transfusée de quatre culots érythrocytaires en post-partum immédiat pour hémorragie de la délivrance sur placenta acreta. A l'opposé une patiente du groupe IV n'a pas été transfusée, malgré un taux d'hémoglobine à 6,3 g/dl, en raison de la connaissance d'une réserve martiale correcte évaluée par un taux de ferritinémie à l'accouchement de 393 µg/l.

2. Evolution des paramètres biologiques de la mère :

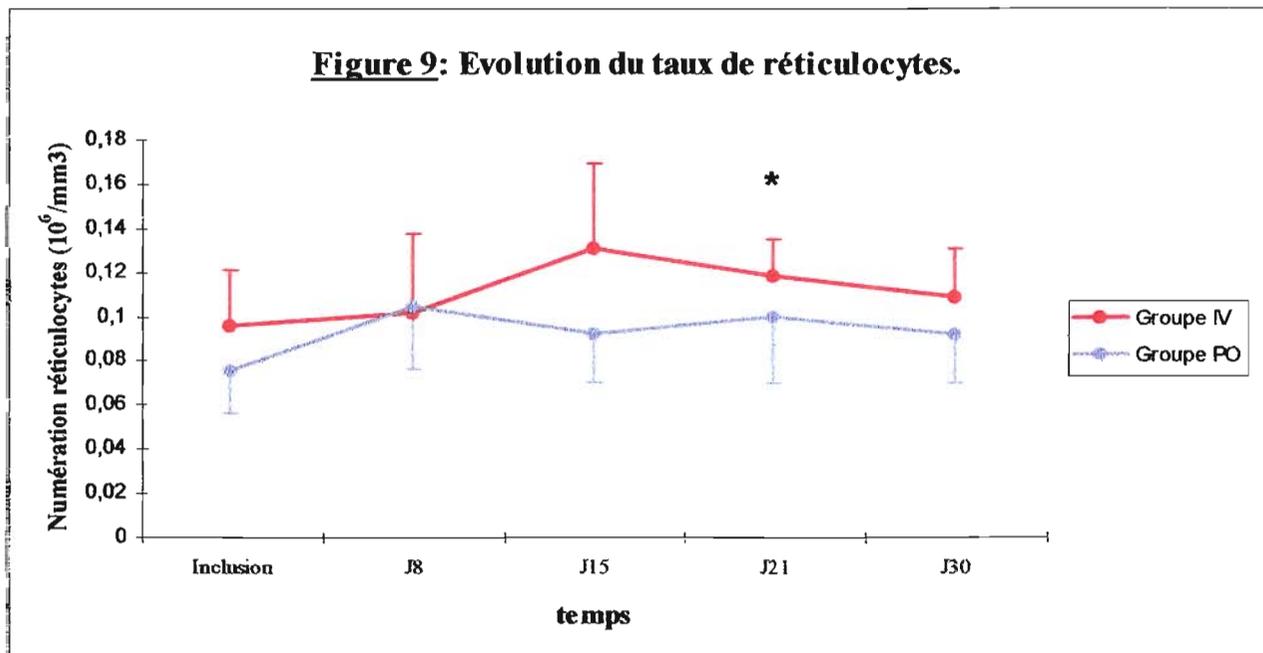
a) Taux d'hémoglobine : [Figure 8]

Il existait une correction nette de l'anémie dans les deux groupes, mais sans différence statistiquement significative, quel que soit le temps de mesure, entre les deux groupes (figure 8) :



b) Taux de réticulocytes : [Figure 9]

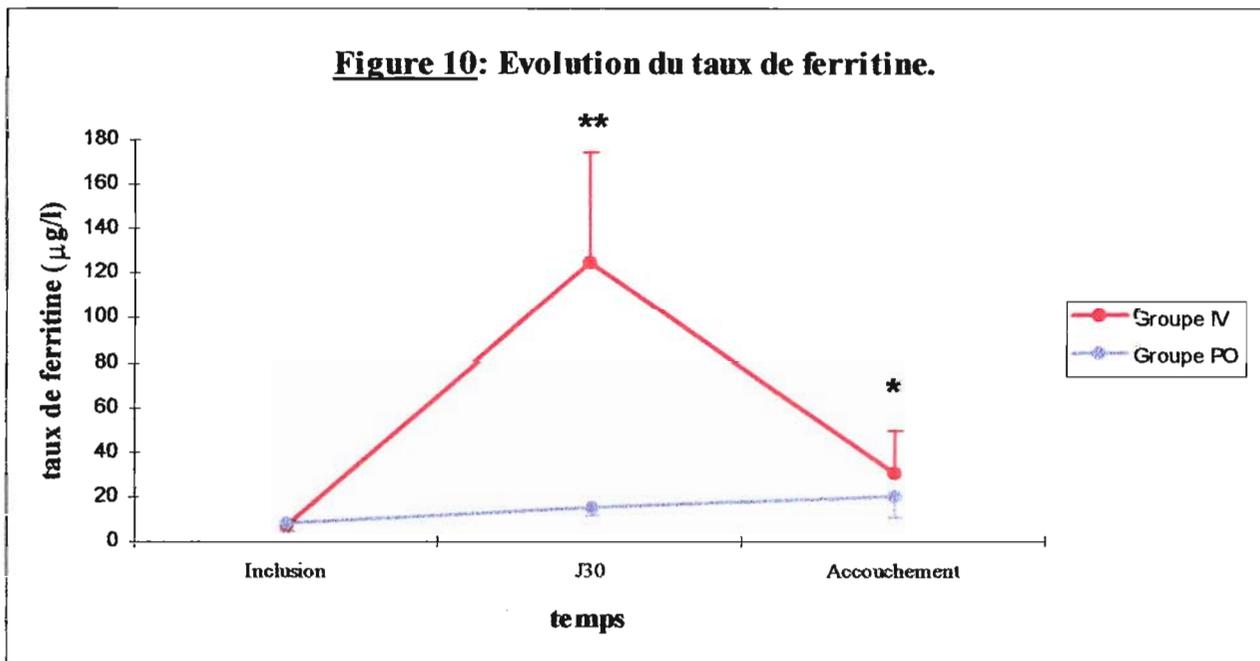
Il existait une augmentation du taux des réticulocytes dans les deux groupes à tous les temps de mesure, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes, si ce n'est à J₂₁ en faveur du groupe IV ($p = 0,027$) (figure 9) :



* = $p < 0,05$.

c) Taux de ferritine : [Figure 10]

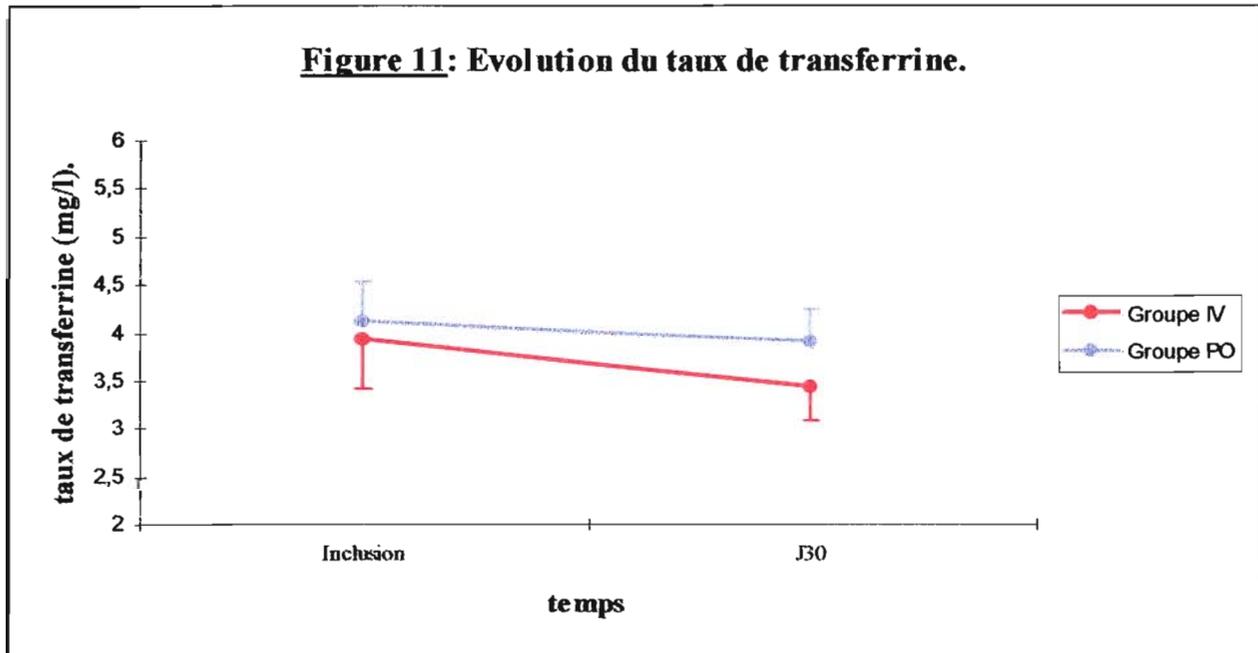
Au temps de mesure J₃₀ il existait une différence statistiquement très significative entre les deux groupes, avec reconstitution des réserves martiales pour le groupe IV uniquement ($p < 0,0001$). Cette différence se confirmait à l'accouchement en faveur du groupe IV ($p = 0,01$) (figure 10) :



** = $p < 0,0001$; * = $p < 0,01$.

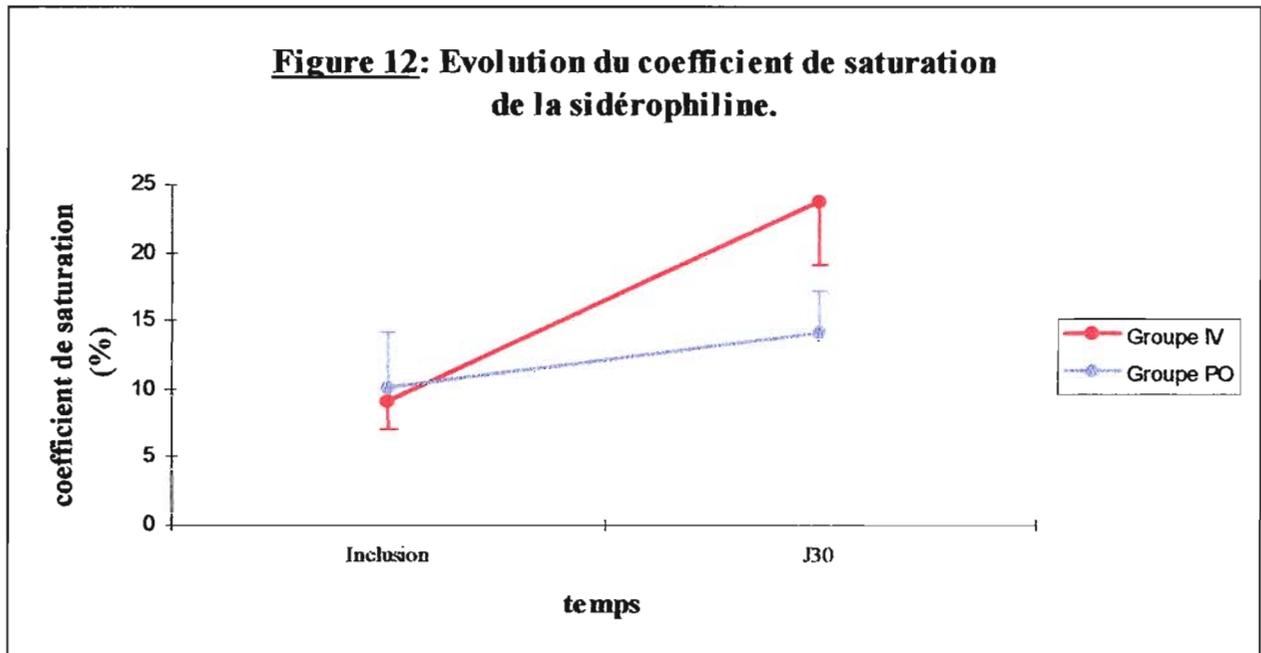
d) Taux de transferrine : [Figure 11]

Il existait une diminution du taux de transferrine au temps de mesure J₃₀ dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative entre eux (figure 11) :



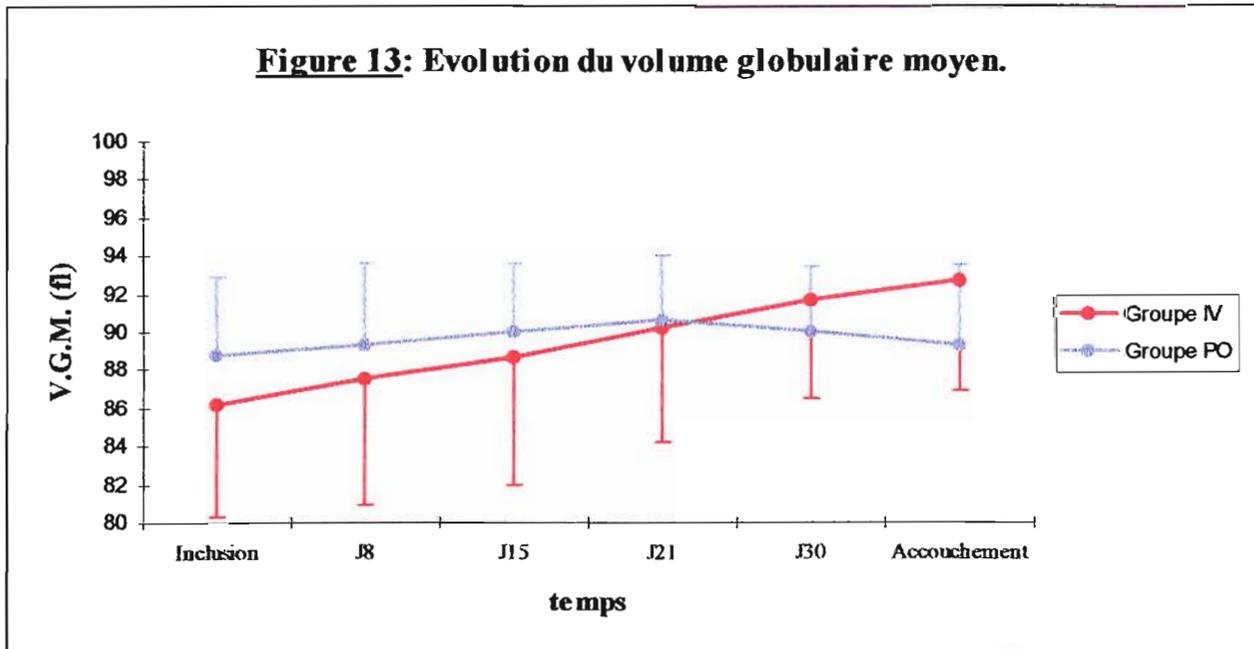
e) **Coefficient de saturation de la sidérophiline : [Figure 12]**

Il existait une augmentation du coefficient de saturation de la sidérophiline au temps de mesure J_{30} dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative entre eux (figure 12) :



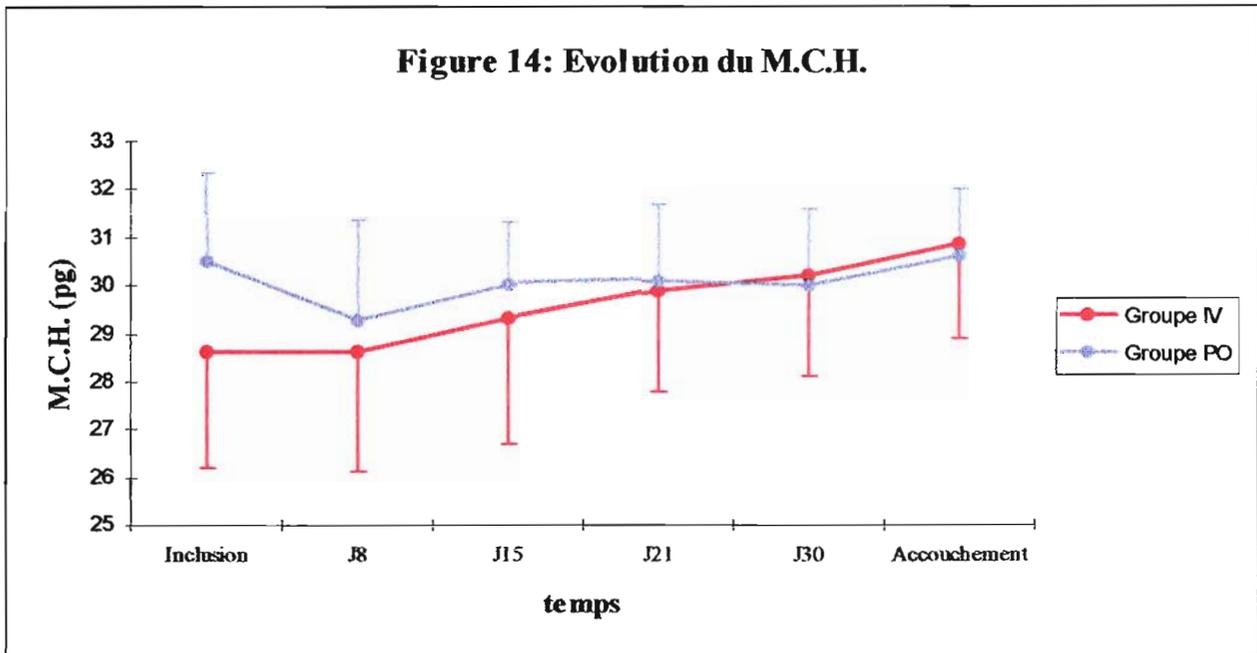
f) **Volume globulaire moyen : [Figure 13]**

Il existait une augmentation du volume globulaire moyen dans les deux groupes, quel que soit le temps de mesure, sans différence statistiquement significative entre eux (figure 13) :



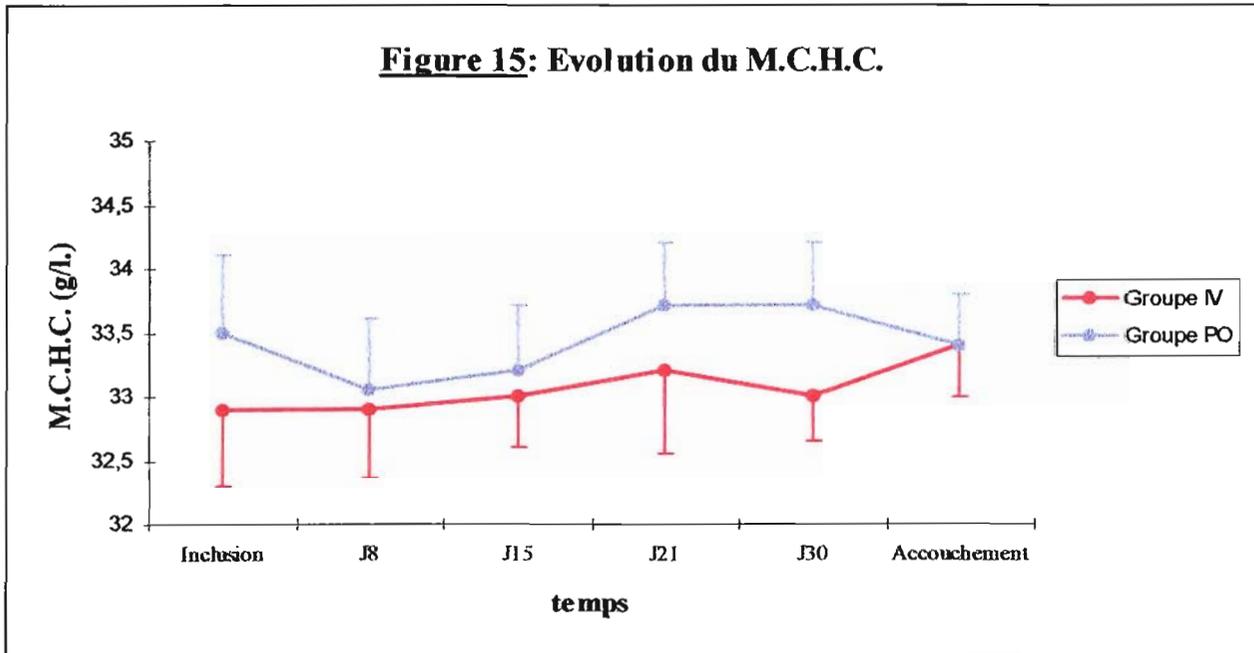
g) M.C.H. : [Figure 14]

Il existait une augmentation du M.C.H. dans les deux groupes, quel que soit le temps de mesure, sans différence statistiquement significative entre eux (figure 14) :



h) M.C.H.C. : [Figure 15]

Il existait une augmentation du M.C.H.C dans les deux groupes, quel que soit le temps de mesure, sans différence statistiquement significative entre eux (figure 15) :



3. Les effets secondaires :

Dans le groupe intraveineux le seul effet adverse signalé par les patientes était l'apparition d'un goût dans la bouche lors de l'injection. Cette sensation n'était pas ressentie comme désagréable. Pour certaines il s'agissait d'un goût métallique, pour d'autres il s'apparentait à la réglisse ou au caramel avec une notion d'amertume.

Il n'a pas été signalé de douleur à l'injection intraveineuse directe, mais celle-ci était toujours réalisée lentement, à travers un petit cathéter, sur une veine de bon calibre et par une personne expérimentée.

Dans le groupe per os peu de plainte en ce qui concerne des troubles gastro-intestinaux, une seule patiente avait dû interrompre son traitement pour cause de syndrome diarrhéique. Le hasard a voulu qu'il s'agisse de la seule patiente qui a dû être transfusée en post-partum.

4. Données anthropométriques des enfants à la naissance :

Les données anthropométriques des enfants à la naissance sont résumées dans le tableau XIX :

| | Groupe IV n = 24 | Groupe PO n = 21 | p |
|-------------------------|---------------------|---------------------|----|
| Age gestationnel (S.A.) | 39 ± 2 | 39 ± 1 | NS |
| Poids (g) | 3595 ± 340 | 3220 ± 220 | NS |
| Sexe (M/F) | 12/12 | 12/9 | NS |

Médianes ± M.A.D. (déviation absolue par rapport à la médiane)

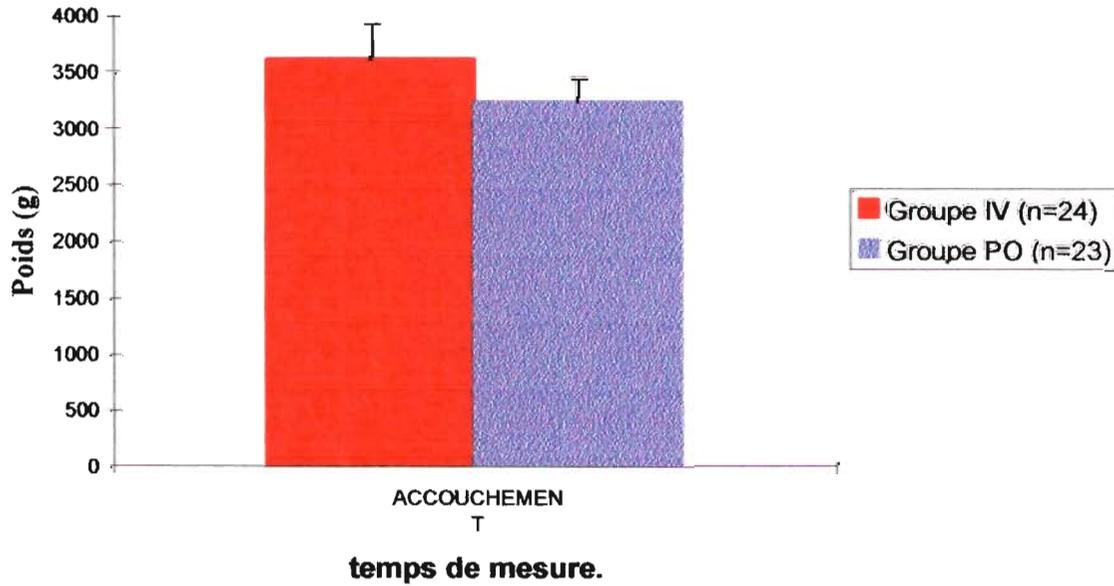
S.A. = semaines d'aménorrhée.

Tableau XIX : données anthropométriques de l'enfant à la naissance (Groupe IV versus Groupe PO).

A noter que dans le groupe per os manquaient les données anthropométriques et biologiques de deux nouveau-nés, les mères ayant décidé au dernier moment d'accoucher dans un autre établissement. Elles n'ont pas été exclues de l'étude car leur dossier était complet jusque là.

Les poids des enfants à la naissance, exprimés en médianes, sont représentés sur la figure 16 :

Figure 16 : Poids des enfants à la naissance.



Il existait une différence de poids de 250 grammes en faveur des nouveau-nés du groupe IV. Cependant cette différence n'était pas significative sur le plan statistique. Par ailleurs un nouveau-né macrosome du groupe PO a été exclu de l'analyse statistique (poids de naissance supérieur à 5000 grammes).

5. Paramètres biologiques de l'enfant à la naissance :

A la naissance les nouveau-nés du groupe IV et ceux du groupe PO étaient comparables du point de vue de leurs données biologiques (prélèvement sanguin au cordon ombilical) et il n'existait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes. Ces données biologiques de l'enfant à la naissance, exprimées en médianes, sont représentées dans le tableau XX :

| | Groupe IV n = 24 | Groupe PO n = 21 | p |
|---------------------------|---------------------|---------------------|----|
| Taux d'hémoglobine (g/dl) | 15,15 ± 0,95 | 15,3 ± 0,8 | NS |
| M.C.H. (pg) | 36,3 ± 0,95 | 36,1 ± 0,6 | NS |
| M.C.H.C. (g/l) | 33,5 ± 0,3 | 33,4 ± 0,4 | NS |
| V.G.M. (fl) | 108,35 ± 2,8 | 108,1 ± 1,8 | NS |
| Taux de ferritine (µg/l) | 132 ± 40 | 134 ± 39 | NS |

Médianes ± M.A.D. (déviation absolue par rapport à la médiane)

M.C.H. = teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine

M.C.H.C. = teneur globulaire moyenne en hémoglobine

V.G.M. = volume globulaire moyen.

Tableau XX : Données biologiques des enfants à la naissance (Groupe IV versus Groupe PO).

E. DISCUSSION.

Nous avons réalisé une étude prospective randomisée ouverte, qui, sur une période de quinze mois, nous a permis d'inclure cinquante patientes réparties en deux groupes parfaitement homogènes, tant sur le plan anthropométrique, que biologique, qu'au niveau des facteurs confondants (tabagisme, toxémie gravidique, diabète gestationnel ou insulino-dépendant).

Cependant les résultats de notre étude étaient différents par de ceux escomptés. En effet, et en fonction des données de la littérature [12-115], on pouvait espérer trouver une supériorité du traitement martial intraveineux par VENOFER® par rapport à la supplémentation orale pour corriger les anémies ferriprives de la grossesse, or la correction de l'anémie est obtenue dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative. Cependant il est à noter que seul le traitement intraveineux permet la reconstitution des réserves martiales et qu'il existe un gain de poids cliniquement mais non statistiquement significatif pour les enfants du groupe intraveineux.

1. Etudes cliniques étudiant la supplémentation martiale parentérale en obstétrique :

Le fer-saccharose (VENOFER®) est un médicament qui n'a pas obtenu l'A.M.M. en France dans le traitement des anémies ferriprives de la femme enceinte. Il trouve ses indications au cours des protocoles de transfusion autologue différée et dans le traitement de l'anémie ferriprive de l'insuffisance rénale.

Le traitement de référence de l'anémie ferriprive comporte classiquement une supplémentation martiale orale mais les préparations parentérales ont fait l'objet de nombreux travaux. Plusieurs études ont inclus des patients traités par ce complexe d'hydroxyde de fer (III)-saccharose (VENOFER®) par voie intraveineuse. Chez la femme enceinte, après le premier trimestre de la grossesse, des études contrôlées n'ont mis en évidence aucun effet néfaste sur la mère ou sur le nouveau-né [12-115].

Les principaux éléments de ces études sur la thérapie martiale en obstétrique sont résumées dans le tableau XXI :

| <i>Année</i> | <i>n</i> | <i>Patients</i> | <i>Traitement</i> | <i>Résultats</i> | <i>Effets secondaires</i> |
|---|-------------|---------------------------------------|--|--|---|
| 1991 [125] <i>Stein</i> Randomisée Ouverte | 90 3 Gp | Femmes enceintes Anémie ferriprive | Gp 1 = Fer PO (fer-sulfate) Gp 2 = Fer IM (fer-dextran) Gp 3 = Fer IV (fer-dextran) | ↗ <u>Hb</u> : fer IV > fer IM fer IV > fer PO ↗ <u>Ferritine</u> : fer IV > fer IM fer IM < fer PO | <u>Fer IV et IM</u> : douleur point inject, fièvre, malaise, arthralgies, myalgies. Pas de réaction anaphylactique |
| 1993 [126] <i>Mahale</i> Randomisée | 100 2 Gp | Femmes enceintes Anémie | Gp 1 = Fer PO (fer-sulfate) Gp 2 = Fer IM (fer-dextran). | ↗ <u>Hb</u> : fer IM > fer PO | <u>Fer PO</u> : troubles gastro-intestinaux <u>Fer IM</u> : fièvre, douleur point inject |
| 1995 [115] <i>Breyman</i> Etude pilote | 11 | Femmes enceintes Anémie ferriprive | rhEPO + fer IV (fer-saccharose) pour Hb à 11 g/dl <u>ou</u> pendant 4 sem. et fer PO (fer-sulfate) + Ac. folique. | <u>8 Répondeurs - 3 Non répondeurs</u> | Bonne tolérance du traitement martial intraveineux. |
| 1996 [12] <i>Al-Momen</i> Prospective Ouverte Contrôlée | 111 2 Gp | Femmes enceintes Anémie ferriprive | Gp 1 = Fer PO (fer-sulfate) Gp 2 = Fer IV (fer-saccharose) | ↗ <u>Hb</u> : fer IV > fer PO ↗ <u>Ferritine</u> : fer IV > fer PO <u>Durée de trt</u> : fer IV < fer PO | <u>Fer PO</u> : 32% non observance 30% tb gastro-intestinaux, <u>Fer IV</u> : 1 tension point inject, 1 fièvre après 5 ^e inject |

Tableau XXI: revue de la littérature sur la thérapie martiale.

Chez la femme enceinte un travail de Stein datant 1991 [125] incluait trois groupes de patientes anémiées enceintes bénéficiant respectivement de fer-dextran (IMFERON®) par voie intraveineuse, de fer-dextran par voie intramusculaire et de fer oral. Il existait une différence statistiquement significative sur l'augmentation du taux d'hémoglobine et de la ferritinémie en faveur du groupe fer-dextran par voie intraveineuse, mais il est à noter de nombreux effets secondaires avec le fer parentéral tels que de la fièvre, des malaises, des arthralgies et des myalgies, sans compter les classiques douleurs au point d'injection. Il existait donc un meilleur rendement de la voie intraveineuse par rapport à la voie intramusculaire et par rapport à la voie orale.

Par ailleurs Mahale en 1993 publiait une étude visant à comparer l'efficacité du fer oral face au fer parentéral par voie intramusculaire dans le traitement de l'anémie de la femme enceinte [126]. Les résultats montraient également un meilleur rendement de la voie parentérale par rapport à la voie orale avec une augmentation du taux d'hémoglobine significativement plus grande que dans le groupe traité par fer-sulfate oral. Ce groupe fer-dextran par voie intramusculaire représentait un moindre coût mais de nombreux effets secondaires inconcevables pendant la grossesse, comme de la fièvre étaient associés.

Une étude pilote, non comparative, de Breymann [115] évaluait le VENOFER® chez onze femmes enceintes présentant une anémie ferriprive. Le protocole thérapeutique associait au complexe d'hydroxyde de fer (III)-saccharose (200 mg/semaine) de l'érythropoïétine recombinante humaine (300 UI/kg/semaine), ainsi qu'une supplémentation orale en acide folique et sulfate de fer. Ce traitement était continué jusqu'à correction de l'anémie définie par un taux d'hémoglobine supérieur ou égal à 11 g/dl ou pendant au maximum quatre semaines. Les résultats permettent de classer les patientes en deux groupes :

⇒ le groupe 1, comprenant huit patientes, qui présentaient une réponse immédiate avec une variation du taux d'hémoglobine [Δ Hb] de 0,7 g/dl/sem., pour lesquelles l'hémoglobine cible était atteinte en deux semaines et demi ;

⇒ le groupe 2, comprenant trois patientes, qui présentaient une réponse retardée avec un ΔHb de 0,3 g/dl/sem., et pour lesquelles le traitement était poursuivi les quatre semaines.

Les auteurs concluaient à une efficacité de la combinaison érythropoïétine-fer-saccharose dans le traitement de l'anémie ferriprive de la grossesse.

Cependant on ne connaît qu'une étude visant à comparer l'efficacité du complexe d'hydroxyde de fer (III)-saccharose aux suppléments martiales habituelles, orales ou intramusculaires, chez la femme enceinte.

C'est un travail réalisé en 1996 par Al-Momen, en Arabie Saoudite [12], dont l'objectif principal était comparable au nôtre. Les buts étaient d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du VENOFER® en comparaison au sulfate de fer oral (300 mg/J) chez la femme enceinte. Cette étude concluait à une augmentation statistiquement significative du taux d'hémoglobine dans le groupe fer intraveineux par rapport au groupe contrôle, et ceci en un temps plus court, et avec une restauration des réserves martiales (tableau XXII) :

| | Groupe FER IV | Groupe FER PO | p |
|---------------------------------------|-----------------|------------------|--------------|
| Taux d'hémoglobine (g/l) | $128,5 \pm 6,6$ | $111,4 \pm 12,4$ | ≤ 0.001 |
| Nombre de semaines | $6,9 \pm 1,8$ | $14,9 \pm 3,1$ | ≤ 0.001 |
| Taux de ferritine ($\mu\text{g/l}$) | $95,5 \pm 38,1$ | $52,4 \pm 3,1$ | ≤ 0.001 |

Tableau XXII : résultats de l'étude de Al-Momen et coll. [12] (1996) sur le traitement des anémies ferriprives de la femme enceinte (fer oral versus fer intraveineux).

2. A propos des données anthropométriques :

a) L'origine ethnique :

Parmi les patientes il existe plus de femmes immigrées que dans la population générale de l'établissement à la même époque. Ceci n'était pas surprenant étant donné que l'immigration économique est un facteur reconnu d'anémie ferriprive de la grossesse, la carence martiale étant alors en rapport avec des difficultés socio-économiques plus fréquentes, une multiparité plus grande ou des habitudes alimentaires différentes, qui placent la viande en position secondaire [1-2-60-62]. Ceci confirme les travaux réalisés en France [61-62] et notamment par Papiernik [48] et les données internationales [56-63].

b) La durée de la grossesse :

La durée de la grossesse à partir de l'inclusion dans l'étude est un facteur déterminant, la «pompe à fer» que représente le fœtus n'agissant pas de la même manière selon que la mère sera incluse à 24 ou à 30 semaines d'aménorrhée [47]. On sait que dans l'étude d'Arabie Saoudite [12], les patientes incluses à des termes de grossesse hétérogènes, mais dont la moyenne était comparable dans les deux groupes, avaient une durée de gestation non précisée, les auteurs ne comparant pas les âges gestationnels à la naissance.

c) La parité :

La multiparité et les grossesses rapprochées représentent une cause de carence martiale [20-28-62]. Dans notre étude les deux groupes étaient comparables, sans différence statistiquement significative entre les deux groupes quant à la parité. Cette donnée n'était pas renseignée dans l'étude d'Al-Momen [12].

d) Les grossesses multiples :

Dans notre étude nous avons exclu les grossesses multiples car le coût martial de la grossesse est différent en fonction du nombre de fœtus [14-16]. Dans l'étude d'Arabie Saoudite [12] nous n'avions aucune précision quant au nombre de grossesses multiples et leur répartition selon le groupe de traitement.

e) Le poids des patientes :

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le poids des patientes du groupe IV et du groupe PO. Cette donnée n'est pas précisée dans l'étude d'Al-Momen. Or le poids des patiente conditionne la dose de VENOFER® à administrer.

3. A propos du calcul de la dose de VENOFER® :

Dans l'étude d'Arabie Saoudite [12] la formule pour le calcul de la dose totale cumulée [D.T.C.A.S.] était la suivante, formule simplifiée d'après les données de la littérature [23-125] :

$$D.T.C.A.S. = POIDS \times (Hb \text{ cible} - Hb \text{ à l'inclusion}) \times 0,3 + 10 \text{ mg/kg}$$

- ↳ le poids étant exprimé en kilogrammes ;
- ↳ l'hémoglobine en g/l., avec une hémoglobine cible fixée à 13 g/l ;
- ↳ 0,3 étant une constante ;
- ↳ 10 mg/kg représentant la dose nécessaire à la reconstitution des réserves martiales.

Ce calcul de dose, bien qu'apparenté au nôtre, n'est pas le même. Pour mémoire notre formule de calcul de la dose totale cumulée [D.T.C.F.] était la suivante :

$$D.T.C.F. = POIDS \times [Hb \text{ cible} - Hb \text{ actuelle}] \times 0,24 + 500 \text{ mg}$$

- ↳ le poids étant exprimé en kg ;
- ↳ l'hémoglobine en g/l., avec une hémoglobine cible fixée à 12 g/l ;
- ↳ 0,24 étant une constante ;
- ↳ 500 mg représentant la dose nécessaire à la reconstitution des réserves martiales.

Dans notre calcul de dose, le « POIDS » était le poids de référence de la patiente avant sa grossesse. Ce point n'est pas précisé dans l'étude d'Arabie Saoudite [12], et si le « POIDS » choisi était celui à l'inclusion on peut supposer que les patientes ont eu des doses plus importantes que les nôtres. De même la dose nécessaire à la reconstitution des réserves martiales était elle aussi dépendante du poids, ce qui favorisait encore la plupart des patientes d'Al-Momen, les 500 mg choisis dans notre formule correspondant à une patiente de 50 kg seulement pour Al-Momen. Par ailleurs leur « hémoglobine cible » est fixée à 130 g/l., ce qui, chez la femme enceinte peut paraître élevé [14-71-90]. Nous avons choisi comme « hémoglobine cible » 120 g/l, que nous n'avons jamais atteint, si l'on considère les moyennes, peut-être par non prise en compte de la consommation fœtale.

Nous pouvons, pour illustrer ces notions, faire une simulation avec deux des patientes du groupe IV, en calculant la dose de VENOFER[®] qu'elles auraient eu avec la formule de l'équipe d'Al-Momen [12].

Pour la patiente n° 1, dont le poids était de 52 kg et l'hémoglobinémie à l'inclusion de 99 g/l. et qui a reçu 800 mg (8 ampoules) de VENOFER[®], on aurait injecté en Arabie Saoudite :

$$[D.T.C.A.S.] = 52 \times (130 - 99) \times 0,3 + (52 \times 10) = 1003 \text{ mg, soit 10 ampoules.}$$

Pour la patiente n° 2, dont le poids était de 80 kg et l'hémoglobinémie à l'inclusion de 84 g/l. et qui a reçu 1200 mg (12 ampoules) de VENOFER[®], on aurait injecté en Arabie Saoudite :

$$[D.T.C.A.S.] = 80 \times (130 - 84) \times 0,3 + (80 \times 10) = 1904 \text{ mg, soit 19 ampoules.}$$

On constate ainsi que ce « surdosage relatif » est d'autant plus marqué que la patiente présente un surpoids ou que son anémie est plus profonde. C'est d'ailleurs le cas dans ce travail avec des taux d'hémoglobine à l'inclusion, comparables entre les deux

groupes, objectivant des anémies profondes (respectivement $75,8 \pm 7,9$ g/l. pour le groupe IV et $76,6 \pm 7,8$ g/l. pour le groupe PO).

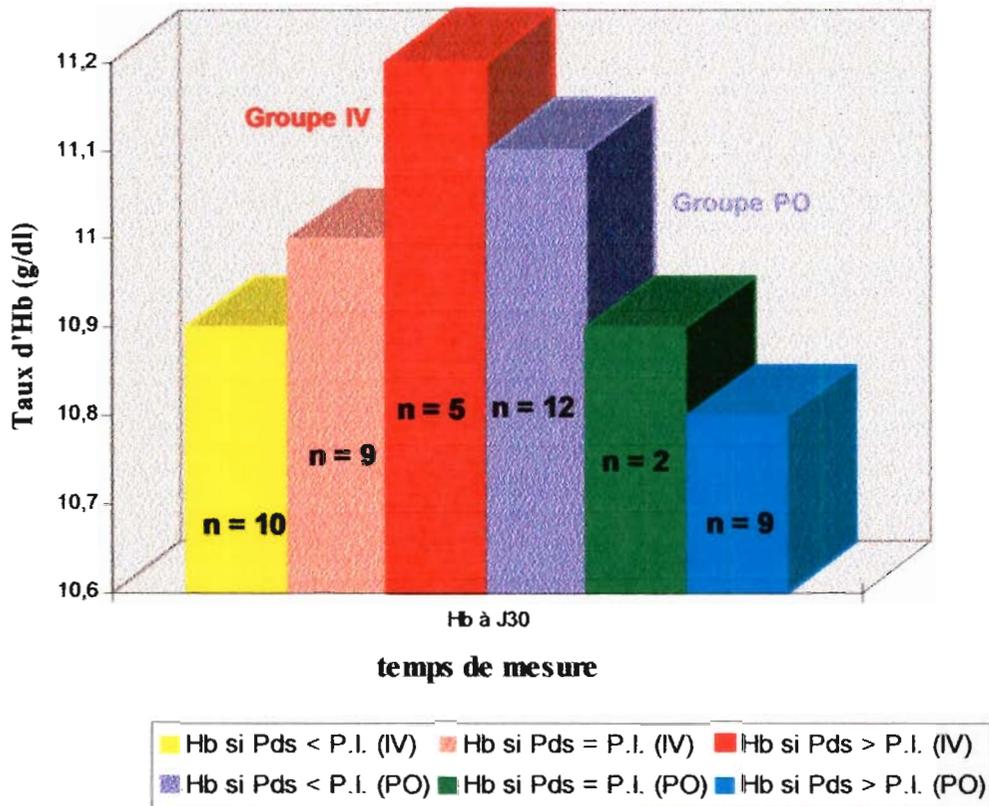
Toutes les patientes saoudiennes du groupe IV ont donc reçu une dose de fer intraveineux supérieure à celle calculée dans notre étude. En revanche pour les patientes du groupe per os, et cela dans les deux études, la dose était la même pour toutes, quel que soit leur poids.

Ceci nous amène à penser que les patientes obèses du groupe intraveineux seront « surdosées » par rapport à celles de poids normal ou maigres ; tandis que les patientes obèses du groupe per os seront, dans ce même schéma, « sous-dosées » en fer. Ce raisonnement peut être illustré par la figure 17. Elle représente la moyenne du taux d'hémoglobine à J₃₀ des patientes réparties selon le groupe, IV ou PO, mais aussi selon leur poids. Elles étaient classées en trois groupes, selon leur écart par rapport à leur poids idéal [P.I.], ce dernier étant calculé par la formule de référence [127]:

$$P.I. = (Taille - 100) - [(Taille - 150) / 2,5].$$

Ainsi on distinguait les patientes maigres dont le poids était inférieur à -10 % du poids idéal, celles dont le poids était normal s'il était compris entre -10 et +10 % et les patientes obèses dont le poids était supérieur à +10 % du poids idéal.

Figure 17: Taux d'hémoglobine à J30 en fonction du groupe et du poids de la patiente.



Hb = taux d'hémoglobine ; Pds = poids ; P.I. = poids idéal.

On observe sur cette figure une « image en miroir » qui montre que ce sont les patientes obèses du groupe IV, avec en regard les maigres du groupe PO, qui ont la moyenne des taux d'hémoglobine la plus élevée, et qui ont reçu la dose totale de fer la plus importante.

Par ailleurs ce calcul, établi initialement en dehors de la grossesse, ne prend pas en compte le coût martial de la grossesse [43-44-45] et surtout le fœtus, qui représente une réelle « pompe à fer », 230 mg au troisième trimestre, et le placenta, 25 mg, d'après Hercberg [47].

La question qui se pose alors est celle de la pertinence du calcul de la dose, peut être en fonction du poids idéal de la patiente et certainement en tenant compte des besoins engendrés par la grossesse.

4. A propos de la cinétique d'augmentation du taux d'hémoglobine :

Dans l'étude d'Al-Momen [12] les patientes bénéficiaient d'un contrôle biologique tous les 15 jours et les résultats étaient exprimés par la moyenne des taux les plus élevés d'hémoglobine durant l'étude. Donc selon les patientes le taux maximum a pu être atteint après des durées de traitement très différentes et la comparaison avec les taux d'hémoglobine du groupe per os ne se faisait pas à la même date.

La seule information concernait la durée du traitement nécessaire pour atteindre ce taux maximum, qui était significativement plus longue dans le groupe PO ($14,9 \pm 3,1$ semaines) que dans le groupe IV ($6,9 \pm 1,8$ semaines). Par ailleurs il ne n'était pas précisé si ce taux d'hémoglobine chutait à nouveau après l'arrêt du traitement martial.

5. A propos de l'observance et des effets secondaires :

Dans l'étude de l'équipe d'Arabie Saoudite [12] la cohorte de patientes bénéficiant du traitement oral présentait de nombreux effets secondaires (30 % de troubles gastro-intestinaux) avec, de ce fait, une observance médiocre. Ceci n'était pas le cas chez nos patientes du groupe per os qui, calendrier à l'appui (moyen mnémotechnique), ont montré une observance particulièrement bonne et peu d'effets secondaires. Ceci ne semble pas

refléter la pratique clinique courante et peut s'expliquer par un « effet étude », les patientes ayant bénéficié à l'inclusion d'une information poussée sur les bienfaits d'une supplémentation martiale pour elle et pour leur enfant. Par ailleurs, le suivi hebdomadaire par un médecin à l'occasion des bilans sanguins, ne manquait pas de les motiver.

Après un mois de traitement dans le protocole, la prescription de fer n'a pas été codifiée et était laissée à l'appréciation de l'obstétricien. Les patientes du groupe PO ont plus fréquemment continué à prendre leur supplémentation martiale orale dont elles avaient l'habitude, en revanche dans le groupe IV il n'y avait généralement pas ou peu de relais per os, le médecin qui suivait la grossesse estimant sans doute que la patiente était « rechargée » en fer.

Pour le groupe intraveineux nous n'avons noté aucun incident, ni accident, et notamment aucune réaction allergique, même si plusieurs des patientes de ce groupe avait une prédisposition allergique. La seule chose signalée par les patientes était l'apparition d'un goût métallique ou de réglisse, voire de caramel, concomitant à l'injection, avec parfois un arrière-goût d'amertume. D'ailleurs cela avait été décrit par Danielson [128] qui, dans une étude d'une durée de quatre ans, a effectué 15.000 injections de VENOFER® à des insuffisants rénaux chroniques en hémodialyse sans déceler d'effets secondaires, si ce n'est l'apparition d'un goût métallique, disparaissant en ralentissant la vitesse d'injection. Egalement nous n'avons eu à déplorer ni veinite, ni douleur à l'injection.

En ce qui concerne les effets secondaires, le groupe PO présentait une tolérance surprenante du traitement. Ceci est en désaccord avec les données de la littérature qui décrit des troubles gastro-intestinaux fréquents [10-13], jusque dans 30 % des cas pour l'étude d'Al-Momen [12]. En effet une seule patiente s'est plainte de troubles gastro-intestinaux importants, à type de syndrome diarrhéique, ayant précipité l'interruption du traitement. Les autres patientes n'ont jamais spontanément signalé de douleurs ou de

signes d'irritation du tractus gastro-intestinal. Il est possible que cela tienne au fait que, bien informées, elles étaient particulièrement motivées pour la prise de leur traitement.

Par ailleurs nous n'avons pas établi de questionnaire systématique et exhaustif sur la tolérance du traitement oral et il est possible que les patientes ne nous ait pas signalé la constipation, classique avec le traitement martial oral, mais aussi fréquente pendant de grossesse [10].

Il faut préciser également que le VENOFER[®] trouve sa place dans les pathologies de malabsorption digestive. D'ailleurs une des patientes présentait une rectocolite-hémorragique et a pu ainsi bénéficier d'un traitement martial efficace avec une correction de son anémie, dont la pathologie digestive était en partie l'étiologie, ainsi que de la restauration de ses réserves martiales.

6. A propos de la reconstitution des réserves martiales :

Dans notre étude il existait une reconstitution des réserves martiales appréciées par le dosage de la ferritinémie, uniquement pour le groupe traité par le fer-saccharose intraveineux, avec une différence statistiquement très significative par rapport au groupe PO, et ce à tous les temps de mesure (J₃₀ et à l'accouchement). Cette augmentation du taux de ferritine s'accompagnait en parallèle d'une diminution du taux de transferrine, qui bien que sans différence statistiquement significative entre les deux groupes, semblait plus importante dans le groupe IV.

L'augmentation significative de la ferritinémie dans le groupe IV par rapport au groupe PO correspond bien aux données de la littérature, le même résultat étant retrouvé dans l'étude d'Arabie Saoudite [12]. Cependant, et comme pour le taux d'hémoglobine, la cinétique d'augmentation de la ferritine n'y est pas renseignée dans cette étude. On ne sait

également pas le temps nécessaire à la reconstitution des réserves martiales chez les patientes de cette étude.

La reconstitution des réserves martiales est un avantage appréciable du traitement par VENOFER[®], car il permet d'aborder l'hémorragie de l'accouchement de manière plus sereine. En effet on sait que la patiente va corriger son anémie plus facilement que si ses réserves martiales sont effondrées. Ainsi dans notre étude une patiente du groupe intraveineux a pu éviter une transfusion en post-partum car nous savions que sa ferritinémie était à un niveau optimum. A contrario la seule patiente de l'étude qui a dû être transfusée en post-partum faisait partie du groupe per os. Elle présentait une ferritinémie effondrée, nous faisant craindre une correction longue et tardive de son anémie, sans compter la reconstitution de ses réserves martiales (environ quatre mois) [20-95], d'autant plus qu'elle avait interrompu son traitement par TARDYFERON[®] alléguant un syndrome diarrhéique.

Il est à noter qu'entre J₃₀ et l'accouchement il existait une baisse de la ferritinémie, d'autant plus importante dans le groupe IV que les patientes étaient peu ou pas supplémentées en fer jusqu'à l'accouchement, contrairement à celles du groupe PO. Cette chute est en rapport avec une consommation accrue du fer maternel par l'unité foeto-placentaire au troisième trimestre de la grossesse [47], que nous suggérons d'intégrer dans le calcul de la dose de VENOFER[®].

7. A propos des résultats chez le nouveau-né :

Il existe dans la littérature des notions contradictoires à propos de prématurité ou de retard de croissance intra-utérin et anémie de la grossesse. Rappelons que certains auteurs jugent que l'anémie ferriprive de la grossesse est un facteur de risque de petit poids de naissance [73-74-80], tandis que d'autres démontrent le contraire [80-81-82]. Notre étude

a permis de mettre en évidence un gain de poids de 250 grammes en faveur des nouveau-nés du groupe VENOFER[®], bien que ce résultat ne soit pas statistiquement significatif. Cette différence de 250 grammes est à prendre en considération, d'autant que dans le groupe IV deux bébés seulement avaient un poids inférieur à 3000 grammes, contre quatre dans le groupe PO, dont un à 1250 grammes. Rappelons qu'un nouveau-né macrosome du groupe PO a été exclu de l'analyse statistique (poids de naissance supérieur à 5000 grammes).

Une analyse statistique complémentaire a montré que notre échantillon était trop faible pour conclure à un gain de poids significatif pour les nouveau-nés du groupe intraveineux. En effet, si on considère l'ensemble des poids de naissance, y compris ceux inférieurs à 2500 grammes, une différence de poids de 325 grammes (déviations standard de 630 grammes) demande un effectif de 62 patients par groupe pour être significative ($p < 0,05$, puissance de 90 %). En revanche si on exclut les poids de naissance inférieurs à 2500 grammes, un écart de poids de 223 grammes (déviations standard de 447 grammes) nécessite un effectif de 90 patients par groupe pour une puissance de 90 % ou de 67 patients par groupe pour une puissance de 80 %.

Par ailleurs la carence martiale maternelle peut provoquer des anémies du nourrisson, diagnostiquées seulement entre six et huit semaines post-partum [62] et nous n'avons pas évalué le statut hématologique et martial des nouveau-nés à distance. De plus les prélèvements sanguins à la naissance ont été effectués par prélèvement au cordon ombilical et cette technique est moins fiable que l'abord veineux direct.

Le statut hématologique et martial du nouveau-né dépend des apports en fer du troisième trimestre de la grossesse et non des réserves martiales maternelles [47-88] et là encore le fait que seules les patientes du groupe PO aient continué à prendre leur supplémentation martiale peut créer un biais.

8. Intérêt pour le corps médical :

a) Pour le gynécologue-obstétricien :

Les grossesses successives et rapprochées favorisant la carence martiale, le traitement par VENOFER[®], seul susceptible de recharger les réserves en fer, trouve son indication chez la femme jeune en âge de procréer. En effet si une anémie ferriprive n'est pas bien traitée lors de la première grossesse, la patiente rentre dans « le cercle vicieux » de la carence martiale et aborde chaque nouvelle grossesse avec un déficit en fer de plus en plus difficile à combler, et engendrant des anémies ferriprives de plus en plus profondes avec les risques encourus pour la mère et son fœtus.

Par ailleurs la correction rapide d'une anémie avec restauration des réserves martiales à l'approche du terme permet d'envisager l'accouchement avec plus de sérénité, pouvant limiter le recours à la transfusion sanguine. Cependant pour démontrer cet impact sur la politique d'économie transfusionnelle de larges études, probablement multicentriques, seraient nécessaires.

Il faut prendre également en considération la qualité de vie de la femme enceinte, sachant que l'anémie et la carence martiale engendrent un cortège de signes cliniques dont l'essoufflement, la fatigue, la diminution des performances intellectuelles et un syndrome dépressif [20-69]. Ces symptômes peuvent être encore plus mal ressentis après l'accouchement, notamment en cas d'allaitement, avec l'apparition d'un « baby blues ».

La carence martiale peut également être source d'infection maternelle, car elle entraîne une diminution de l'activité des myéloperoxydases, enzymes cytoplasmiques présentes dans les leucocytes, qui ont un rôle dans la défense de l'hôte à l'infection [28].

b) Pour le pédiatre :

C'est notamment chez le nouveau-né prématuré que le gain de poids que laisse espérer un traitement par VENOFER[®] pendant la grossesse prend toute son importance. En effet le gain de poids mis en évidence par notre étude ne représente pas un bénéfice évident pour des nouveau-nés de poids normal et à terme, mais si cette notion était confirmée pour les enfants nés prématurément, cette thérapeutique pourrait être d'un grand intérêt. Rappelons que nous avons de principe exclu les menaces d'accouchement prématuré.

Par ailleurs peut être existe-t-il un bénéfice pour les enfants dans la période postnatale, avec une réduction du nombre de nourrissons anémiés, mais le suivi à distance n'a pas été réalisé dans notre étude en raison de l'absence de données antérieures dans la littérature rendant cette proposition difficilement acceptable pour des raisons éthiques.

c) Pour l'anesthésiste-réanimateur :

(1) Limiter la transfusion du péripartum :

C'est le but principal recherché chez la femme enceinte. Il est certain que le médecin posera une indication moins large de transfusion en post-partum si la patiente possède des réserves martiales suffisantes pour assurer une érythropoïèse efficace en vue de restaurer le volume globulaire.

Par ailleurs, si la patiente aborde l'accouchement avec une carence en fer, sachant qu'il faut en moyenne trois à quatre mois pour corriger une anémie sous traitement par fer

oral [20-97], sans même espérer recharger les réserves martiales, l'indication de transfusion d'érythrocytes sera posée plus rapidement.

Le VENOFER® peut également être une alternative à la transfusion dans le post-partum, notamment en cas de refus de transfusion par la patiente. Des études cliniques sont en cours.

(2) Favoriser la transfusion autologue programmée :

Rappelons que le VENOFER® a obtenu l'A.M.M. en ce qui concerne l'autotransfusion programmée, sans cependant inclure la femme enceinte pour l'instant.

La transfusion autologue programmée n'est pas une technique facile à mettre en œuvre, en particulier au cours de la grossesse. Cependant ce protocole peut concerner un certain nombre de patientes, que l'on classe en deux catégories essentielles :

- les patientes ayant un risque d'hémorragie du peri-partum, comme en cas de placenta bas inséré ;
- les patientes pouvant présenter des difficultés transfusionnelles comme les phénotypes rares ou la présence d'agglutinines irrégulières.

Il est en effet difficilement concevable de prélever des unités sanguines chez une femme enceinte anémiée et présentant des réserves martiales pauvres. Or, comme dans le cadre des hémorragies distillantes sur placenta bas inséré, c'est le plus souvent dans ces circonstances que l'autotransfusion programmée trouve son indication. Le fer-saccharose pourrait alors assurer une correction rapide de l'anémie avant le prélèvement et une compensation en fer à chaque prélèvement sanguin.

CONCLUSION

V. CONCLUSION.

Dans les conditions de l'étude le fer-saccharose, administré avec une formule posologique utilisé en dehors de la grossesse, n'a pas montré de supériorité par rapport au traitement martial oral dans la correction des anémies ferriprives de la femme enceinte. Il est possible que le calcul, à la « hausse », de la dose, notamment dans ce contexte particulier que représente la grossesse, soit à reconsidérer, afin d'optimiser le rendement de cette nouvelle thérapeutique martiale.

En revanche, le fer-saccharose a été le seul traitement capable de restaurer les réserves martiales (ferritinémie moyenne en $\mu\text{g/l}$ à J_{30} : IV = 124 - PO = 15, $p < 0,0001$).

Ce travail a également permis de mettre en évidence un gain de poids des nouveau-nés du groupe intraveineux, cliniquement mais non statistiquement significatif. La constance et l'intérêt de ce gain pondéral mériteraient d'autres études.

Le fer-saccharose ne se substitue pas au traitement martial oral de toutes les anémies ferriprives de la grossesse, mais peut trouver une place de choix dans les situations de « crise ». Sa facilité d'utilisation et sa très bonne tolérance clinique en font alors un traitement à prendre en considération chez la femme enceinte. Sa comparaison aux autres thérapeutiques martiales parentérales (voie intramusculaire) devrait faire l'objet de travaux complémentaires.

Il semble inutile d'employer cette thérapeutique chez une patiente présentant une anémie modérée ($9 \leq \text{Hb} < 11$) et chez qui, à distance du terme et en l'absence de facteur de risque d'hémorragie du péri-partum, le traitement de référence par fer oral sera efficace, sans toutefois restaurer les réserves martiales. Cependant il trouve une indication

en cas de besoin de quantités importantes de fer pour une correction rapide d'une anémie ferriprive, chez une patiente proche du terme et/ou dont l'accouchement présente un risque hémorragique (placenta bas inséré, grossesses multiples). On peut imaginer dans ces circonstances réduire le recours à la transfusion sanguine.

Dans les situations d'impasse transfusionnelle (anticorps anti-public, phénotypes rares) les protocoles de transfusion autologue différée apportent une aide précieuse aux cliniciens. En effet la grossesse est une circonstance de découverte de tels problèmes transfusionnels (dépistage systématique des agglutinines irrégulières au troisième mois de grossesse [42]). La balance martiale de la grossesse étant souvent négative, si s'associe une circonstance (placenta bas inséré) hémorragique, les protocoles d'autotransfusion différée deviennent difficiles à entreprendre. Le fer-saccharose saccharose, a déjà fait ses preuves et obtenu l'A.M.M. pour la transfusion autologue programmée hors grossesse, pourrait trouver là une excellente indication.

Enfin, et si d'autres études confirmaient le bénéfice sur le poids fœtal, le fer-saccharose pourrait trouver sa place dans le traitement des anémies ferriprives en cas de menace d'accouchement prématuré. D'une part la correction de l'anémie devient urgente et d'autre part tout gain pondéral prend une grande importance chez le nouveau-né prématuré.

En synthèse l'aide au choix thérapeutique peut être proposé dans le tableau XXIII :

| | Hb < 8 | 8 ≤ Hb < 9 | 9 ≤ Hb < 11 |
|---|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|
| Risque hémorragique - à distance du terme - à proximité du terme | Fer IV Transfusion | Fer IV Fer IV | Fer PO Fer IV |
| M.A.P. isolée | Fer IV | Fer IV | Fer PO |
| Grossesse normale - à distance du terme - à proximité du terme | Fer IV Transfusion | Fer PO ? Fer IV | Fer PO Fer PO |
| Intolérance digestive et/ou non observance au fer oral | Transfusion | Fer IV | Fer IV ? |
| Difficultés transfusionnelles, T.A.D. | Fer IV | Fer IV | Fer IV |

Hb = taux d'hémoglobine en g/dl ;

M.A.P. = menace d'accouchement prématuré

T.A.D. = transfusion autologue différée.

Tableau XXIII : proposition de choix thérapeutique en cas d'anémie ferriprive chez la femme enceinte.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Barbarino-Monnier P. Anémies de la grossesse : mécanismes, prévention. De la théorie à la pratique. *XXVII^e Réunion du Club des Anesthésistes et Réanimateurs en Obstétrique*. Nancy ; 4 et 5 novembre 1994. p: 5-13.
- [2] Schaison G, Tobelem G. L'anémie de la femme enceinte. *Rev Prat*. 1981 ; 31 : 2943-2945.
- [3] Reisner LS. Type and screen for cesarean section : a prudent alternative. *Anesthesiology*. 1983 ; 58 : 476-478.
- [4] Thompson WG. Comparison of tests for diagnosis of iron depletion in pregnancy. *Am J Obstet Gynaecol*. 1988 ; 159 : 1132-1134.
- [5] De Benaze C, Galan P, Wainer R, Hercberg S. Prévention de l'anémie ferriprive au cours de la grossesse par une supplémentation martiale précoce : un essai contrôlé. *Rev Epidemiol Santé Publique*. 1989 ; 37 : 109-118.
- [6] Food and Drug Administration. Assessment of the iron nutritional status of the US population based on data collected in the second national health and nutrition examination survey. 1976-1980.
- [7] Bethesda, MD : Life Sciences Research Office : 1984.
- [8] Sayers MH. Controversies in transfusion medicine autologous blood donation in pregnancy. *Transfusion*. 1990 ; 30 (2) : 172-174.
- [9] Sachet P. Fer : conséquences d'une carence, d'un excès en fer, et intérêt d'une supplémentation systématique. *Recommandations pour la pratique clinique. J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1997 ; 26 : 59-66.
- [10] Hallberg L, Ryttinger L, Sölvell L. Side-effects of oral iron therapy. A double-blind study of different iron compounds in tablet form. *Acta Med Scand*. 1966 ; 459 (suppl) : 3-10.
- [11] Anonyme. Iron salts, iron dextran complex, and iron-sorbitol-citrate. In : *Therapeutic drugs*. Londres 1991. Edition Churchill Livingstone. (Dollery).
- [12] Al-Momen AK, Al-Meshari A, Al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashoggi T, Abbas M. Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 ; 69 : 121-124.
- [13] Burns DL, Masciulli EA, Bistrain BR. Parenteral iron dextran therapy : a review. *Nutrition*. 1995 ; 11 : 163-168.
- [14] Edouard D. Physiologie de la femme enceinte. In : *Anesthésie-Réanimation chirurgicale*, SAMII K 2^{ème} eds Médecines-Sciences Flammarion. p.113-121.
- [15] Blot I, Dreyfus M, Tertian G, Lambert T, Tchernia G. Hématologie et grossesse. In : *Obstétrique*, Papiernik E, Cabrol D, Pons JC. Eds Médecines-Sciences Flammarion - Paris 1995 ; p : 893-914.

- [16] Pirani B, Campbell D, Mac Gillivray I. Plasma volume in normal first pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth*. 1973 ; 80 :884-887.
- [17] Bonica JJ. In : *Principles and practice of obstetric analgesia and anesthesia*. 2nd éds. 1995. p. 56.
- [18] Metcalfe J, Mc Anulty JH, Ueland K. Heart disease and pregnancy. In : *Physiology and management*. 2nd Ed., Boston, Little Brown & Company. 1986, 405 pages.
- [19] Danielson BG, Geisser P, Schneider W. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. 1996. Vifor (International) Inc. Pharmaceutical products. Rechenstrasse 37 - P.O. Box - CH-9001 ST GALLEN/SWITZERLAND.
- [20] Lejeune C. Métabolisme du fer. In : *Hématologie*. Sébahoun G. Eds MEDSI / Mc Graw-Hill. 1990, p. 10-12.
- [21] Aisen P. Current concepts in iron metabolism. *Clinics in Haematology*. 1982 ; 11 : 241-257.
- [22] Wordwood M. Ferritin in Human tissues and serum. . *Clinics in Haematology*. 1982 ; 11 : 275-307.
- [23] Fairbanks VF, Beutler E. Iron metabolism. In : *Beutler E, Lichtman M, Coller BS, Kipps TJ, eds. 5th edition Williams Hematology*. New York : McGraw-Hill Inc. 1995 ; pp 369-380.
- [24] Viala JJ. Métabolisme du fer. *Cah Med*. 1977 ; 2 : 1263-1269.
- [25] Whittaker PG, Lind T, Williams JG. Iron absorption during normal human pregnancy : a study using stable isotopes. *Br J Nutr*. 1991 ; 65 : 457-463.
- [26] Barrett JFR, Whittaker PG, Williams JG, Lind T. Absorption of non-haem iron from food during normal pregnancy. *Br Med J*. 1994 ; 309 : 79-82.
- [27] Hulten L , Gramatkowski E, Gleerup A, Hallberg L. Iron absorption from the whole diet. Relation to meal composition, iron requirements and iron stores. *Eur J Clin Nutr*. 1994 ; 59 (suppl) : 492S-501S.
- [28] Janse-Marec J. Anémies. In : *Pathologies maternelles et grossesse*. Wechsler B, Janse-Marec J, Péchère JC. Eds MEDSI / Mc Graw-Hill. 1988, p. 512-515.
- [29] Danielson BG. Ferrum intravenous in combination with erythropoietin. *Scientifics of 2nd Ferrum Meeting*. 1994.
- [30] Bernard J. In : *Hématologie*. Paris 1996. Abrégé Masson.
- [31] Romsio I, Haram K, Sagen N, Augensen K. Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determination. *Br J Obstet Gynaecol*. 1983 ; 90 : 101-107.
- [32] Carriaga MT, Skikne BS, Finley B, Cutler B, Cook JD. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr*. 1991 ; 54 :1077-1081.

- [33] Punnomen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood*. 1997 ; 89 : 1052-1057.
- [34] Seligman PA, Schleicher RB, Allen RH. Isolation and characterization of the transferrin receptor from human placenta. *J Biol Chem*. 1979 ; 254 : 9943-9946.
- [35] Beguin Y. The soluble Transferrin Receptor : biological aspects and clinical usefulness as quantitative measure of erythropoiesis (editorial). *Haematologica*. 1992 ; 77 : 1-10.
- [36] Harford JB, Rouault TA, Huebers HA, Klausner RD. Molecular mechanisms of iron metabolism in the molecular basis of blood diseases. In : *eds Stamatoyannopoulos, Nienhuis, Majerus & Varmus. WB Saunders Co.* p. 351.
- [37] Baynes RD Iron deficiency in iron metabolism in health and disease. In : *eds Brock, Halliday, Pippard & Powell. WB Saunders. Co.* p. 189.
- [38] Kohgo Y, Niitsu Y, Nishisato T et al. Quantitation and characterization of serum transferrin receptor in patients with anemias and polycythemia. *Jpn J Med*. 1988 ; 27 : 64-70.
- [39] Flowers CH, Skikne BS, Covell AM, Cook JD. The clinical measurements of serum transferrin receptor. *J Lab Clin Med*. 1989 ; 114 : 368-377.
- [40] Huebers HA, Beguin Y, Pootrakul P, Einspahr D, Finch CA. Intact transferrin receptors in human plasma and their relation to erythropoiesis. *Blood*. 1990 ; 75 : 102-107.
- [41] Worwood M. Laboratory determination of iron status in iron metabolism in health and disease. In : *eds Brock, Halliday, Pippard & Powell. WB Saunders. Co.* 1994 ; p. 449.
- [42] Laville M. Rappel des examens obligatoires (décret du 14 février 1992). In : *Guide de surveillance de la grossesse*. Paris-ANDEM 1996. p : 33-37.
- [43] Fer et grossesse. Comité de Nutrition - Société Française de Pédiatrie. *Arch Pédiatr*. 1995 ; 2 : 1209-1218.
- [44] Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. *Arch Dis Child*. 1951 ; 26 : 205-214.
- [45] Hyten FE, Leicht I. The volume and composition of the blood. In : *The physiology of human pregnancy*. 2nd ed. Oxford : Blackwell. 1971 : 1-43.
- [46] Bentley DP. Iron metabolism and anaemia in pregnancy. *Clinics Haematol*. 1985 ; 14 : 613-628.
- [47] Hercberg S. Le statut martial au cours de la grossesse : données épidémiologiques françaises. *La gazette de la transfusion*. 1993 ; 85 : 24-28.
- [48] Tchernia G, Blot L, Rey A, Papiernik E. Carences maternelles en fer et folates. Répercussions sur le nouveau-né. *Sem Hop Paris*. 1983 ; 59 : 416-420.

- [49] Recommandations pour la pratique clinique. Supplémentation au cours de la grossesse. *Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français*. Paris, 5 décembre 1997.
- [50] Bresson JL. Recommandations pour la pratique clinique. Besoins nutritionnels pendant la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1997 ; 26 :50-54.
- [51] Romon M. Recommandations pour la pratique clinique. Les apports alimentaires suffisent-ils à couvrir les besoins de la grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 1997 ; 26 :55-58.
- [52] Papoz L, Eschwege E, Cubeau J, Pequignot G, Barrat J, Le Lorier G. comportement alimentaire au cours de la grossesse. *Rev Epidemiol Santé Publ*. 1980 ; 28 : 155-67.
- [53] Lecerf JM, Debeugny-Lecerf B, Fantino M, Isioez D, Marecaux N, Delcroix M. Enquête alimentaire auprès de 50 femmes enceintes dans le Nord de la France. *Cah Nutr Diet*. 1996 ; 28 : 350-354.
- [54] Hercberg S, Bichon L, Galan P, Christides JP, Carroget C, Potier de Courcy G. Iron and folacin status of pregnant women : relationships with dietary intakes. *Nut Rep Int*. 1987 ; 35 :915-929.
- [55] Potier de Courcy G, Deheeger M, Fuchs F, Guillaud JC, Lecerf JM. Alimentation des femmes enceintes parisiennes au début de la grossesse. Comparaison avec un groupe de femmes enceintes du Nord de la France. *Cah Nutr Diet*. 1997.
- [56] Scholl TO, Hediger ML. Anemia and iron-deficiency anemia : compilation of data on pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 1994 ; 59 (suppl) :492S-501S.
- [57] Anonyme. La carence en fer. *Les Actuelités pharmaceutiques*. 1919 ; 291 : 49-51.
- [58] Roquier-Charles D. A propos de la carence en fer. *Les Actuelités pharmaceutiques*. 1989 ; 263 : 5-7.
- [59] Williams M, Wheby M. Anemia in pregnancy. *The Medical Clinics of North America* 86 (1992) ; p :631.
- [60] Dhur A, Hercberg S. Prevalence of iron deficiency in France and Southern Europe. In : *Somogyi JC, Hedja (eds) : Nutrition in the prevention of disease. Bibl Nutr Dieta. Karger, Basel*. 1989 ; 44 :106-113.
- [61] Hercberg B, Painer W, Bard D, Soustre Y, Galan P. Etude du statut martial d'une population de femmes enceintes. *Rev Fr Gynecol Obstet*. 1985 ; 80 :467-472.
- [62] Duplin H, Hercberg S. Groupes à risque de carence en fer dans les pays industrialisés. In : *Colloque INSERM/ISTA/CNRM*. INSERM, Paris. 1983.
- [63] Centers for Disease Control. CDC criteria for anemia in children and childbearing-aged women. *MMWR*. 1989 ; 38 : 400-404.
- [64] Beard JL. Iron deficiency : assessment during pregnancy and its importance in pregnant adolescents. *Am J Clin Nutr*. 1994 ; 59 (suppl) :502S-510S.

- [65] World Health Organization : nutritional anaemia, *Technical Report Series N° 503, Geneva*. 1972.
- [66] Charlton RW, Bothwell TH. Definition, prevalence and prevention of iron deficiency. *Clinics Haematology*. 1982 ; 11 : 309-325.
- [67] Macdougall I, Cavill I. The detection and management of functional iron deficiency during erythropoietin therapy. *Bayer Diagnostics*. 1994.
- [68] Danielson BG. Summary of expert report : iron sucrose (Venofer/Ferrum intravenous) for intravenous iron therapy. 1995.
- [69] Dallmann PR. Iron deficiency : does it matter ? *J Intern Med*. 1989 ; 226 : 367-372.
- [70] Carence en fer chez la femme enceinte. *Interview recueillie par le Dr Ringer BW*.
- [71] Klebanoff MA, Shidno PH, Selby JV, Trachtenberg AI, Graubard BI. Anemia and spontaneous preterm birth. *Am J Obstet gynecol*. 1991 ; 164 : 59-63.
- [72] Beischer NA, Townsend L, Holsman M, Brown JB, Smith MA. Urinary estriol excretion in pregnancy anemias. *Am J Obstet*. 1968 ; 102 : 819-827.
- [73] Duthie SJ, King PA, To KW, Lopes A, Ma HK. A case controlled study of pregnancy complicated by severe anaemia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol*, 1991 ; 31 : 125-127.
- [74] Institute of Medicine - Food and Nutrition Board. Nutrition during pregnancy. Part II. Nutrient supplements. *Washington DC : National Academy Press*. 1990 :272-298.
- [75] US Preventive Services Task Force. Routine iron supplementation during pregnancy : Review Article. *JAMA*. 1993 ; 270 :2848-2854.
- [76] Delpapa EH, Edelstone DI, Milley JR, Balsan M. Effects of chronic maternal anemia on systemic and uteroplacental oxygenation in near-term pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 ; 166 :1007-1012.
- [77] Mostello D, Chalk C, Khoury J, Mack CE, Siddiqi TA, Clark KE. Chronic anemia in pregnant ewes : maternal and fetal effects. *Am J Physiol*. 1991 ; 261 : R1075-R1083.
- [78] Bissonnette JM. Acute anemic hypoxemia produces a transient depression in foetal respiratory activity. *J Apply Physiol*. 1987 ; 63 :1942-1946.
- [79] Scholl TO, Hediger ML, Fischer RL, Shearer JW. Anemia vs iron deficiency : increase risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr*. 1992 ; 55 :985-988.
- [80] Paintain DB, Thomson AM, Hytten FE. Iron and haemoglobin level in pregnancy. *J Obstet Gynecol Br Commonwealth*. 1996 ; 73 : 181-190.
- [81] Taylor DJ, Mailen C, Mc Dougail N, Lind T. Effect of iron supplementation on serum ferritin levels during and after pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1982 ; 89 : 1011-1017.
- [82] Dehoux M, Le Moël G, Gerrier P et al. Hypotrophie foetale, statut martial et bilan nutritionnel biologique de la mère au troisième trimestre de la grossesse et à la parturition.

In : *Hercberg S, Galan P, Dupin H, eds. Aspects actuels des carences en fer et en folates dans le monde.* Colloque INSERM. Vol. 197. Paris : INSERM, 1990 : 589-592.

[83] Higgins AC et al. Maternal haemoglobin changes and their relationship to infant birthweight in mothers receiving a program of nutritional assessment and rehabilitation. *Nutr Res.* 1982 ; 2 : 641-649.

[84] Lao T et al. Anemia in pregnancy - is the current definition meaningful ? *Eur J Obstet & Repr Biol.* 1996 ; 68 : 53-58.

[85] Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors accounting for the racial differences in the rate of premature birth. *N Engl J Med.* 1987 ; 317 : 743-748.

[86] Daouda H, Galan P, Prual A, Sekou H, Hercberg S. Iron status in Nigerian mothers and their newborns. *Int J Vitam Nutr Res.* 1991 ; 61 : 46-50.

[87] Singla PN, Agarwal KN. Effect of maternal anemia on the newborn infant and the placenta (pp 117-126). In : Colloque INSERM/ISTA. Groupes à risque de carence en fer dans les pays industrialisés. INSERM, Paris. 1983.

[88] Hercberg S, Bard D, Galan P et coll. Relation entre le statut en fer de la mère et du nouveau-né. *J Gyn. Obst. Biol. Repr.* 1984 ; 13 : 855-860.

[89] Dommergues JP, Breton MP, Ducot B et coll. Carence en fer chez le nourrisson. *Arch Fr de Pédiatr.* 1984 ; 41 : 623-627.

[90] Murphy JF, O'Riordan J, Newcombe RG, Coles EC, Pearson JF. Relation of haemoglobin levels in first and second trimesters to outcome of pregnancy. *Lancet.* 1986 ; 1 : 992-994.

[91] Taylor DJ, Lind T. Haematological changes during normal pregnancy : iron induced macrocytosis. *Br J Obstet Gynaecol.* 1976 ; 83 : 760-767.

[92] Hemminki E, Rimpelä U. Iron supplementation, maternal packed cell volume, and fetal growth. *Arch Dis Child.* 1991 ; 66 : 422-425.

[93] Poussie P, Guillaumin JP. Les carences en folates au cours de la grossesse : étude portant sur 243 femmes enceintes. *Gaz Med de France.* 1983 ; 90 : 3393-3397.

[94] Chanarin I. Folate and cobalamin. *Clinics Haematol.* 1985 ; 14 : 629-641.

[95] Tubiana N. Anémies hémolytiques auto-immunes. In : *Hématologie.* Sébahoun G. Eds MEDSI / Mc Graw-Hill. 1990, p. 74-78.

[96] Rey J, Sachet P. La supplémentation des femmes enceintes durant la grossesse : résultat d'une enquête auprès des gynécologues-obstétriciens. In : *Rapport des X^e Journées des Techniques Avancées en Gynécologie-obstétrique et périnatalogie.* Paris. 1995 : 613-620.

[97] Laboratoires ROBAPHARM. Dossier technique réservé aux pharmacies hospitalières. Pierre Fabre Médicament - 45, place Abel-Gance 92100 BOULOGNE.

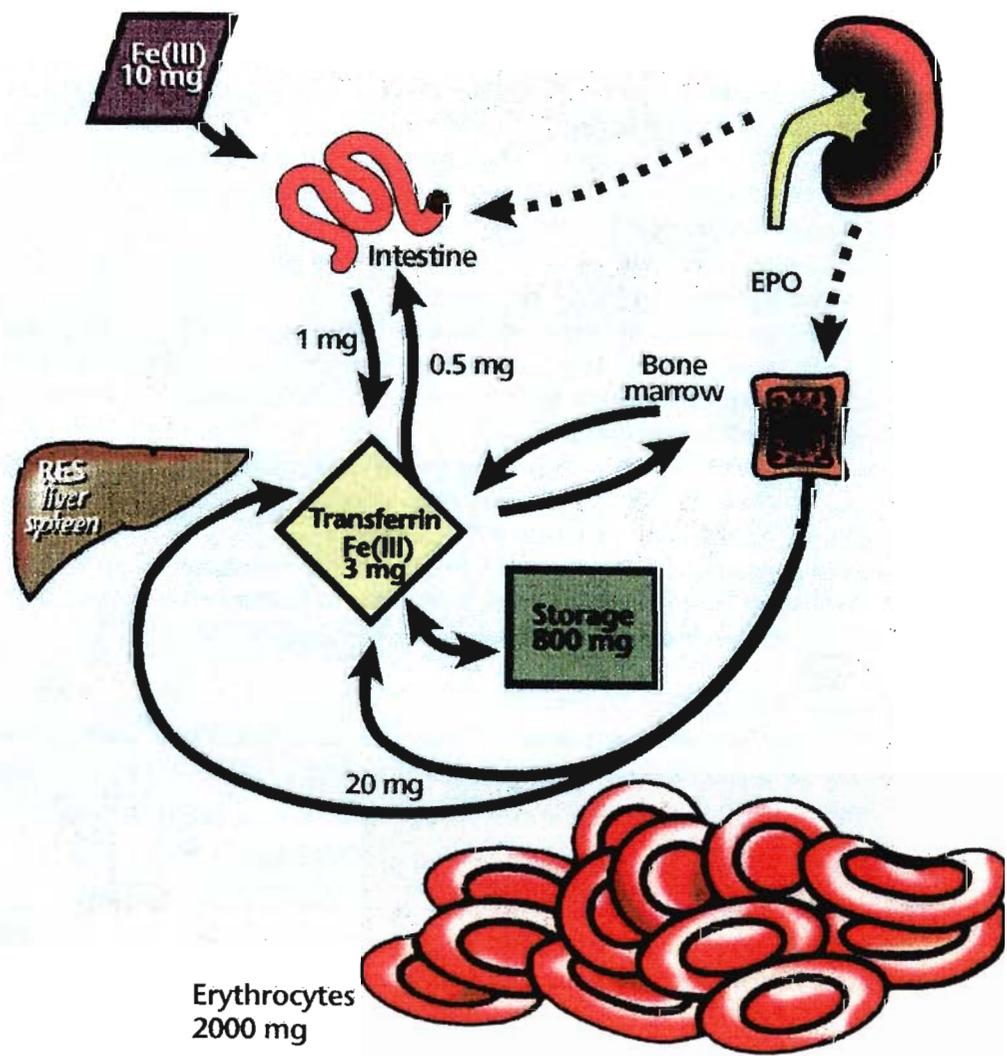
- [98] Tacco F et le comité de rédaction. Sidérothérapie : intérêt du fer par voie parentérale. **Dossier du CNHIM. Revue d'évaluation du médicament.** 1998 ; XIX : 4.
- [99] Skikne B, Cook J. Effect of enhanced erythropoiesis on iron absorption. *J Lab Clin Med.* 1992 ; 746.
- [100] Fiere D. Anémies. *Encycl Méd Chir (Paris, France), Thérapeutique.* 1986 ; 9p. : 25385 A 10, 7.
- [101] Laine LA, Bentley E, Chandrasoma P. Effect of oral iron therapy on the upper gastrointestinal tract. A prospective evaluation. *Dig Dis Science.* 1988 ; 33 : 172-177.
- [102] Anonyme. Iron. In : *Martindale.* Londres 1996. Edition Royal Pharmaceutical society. (Martindale).
- [103] Geisser P, Baer M, Schaub E. Structure/histocicity relationship of parenteral iron preparations. *Arzneimittel Forschung / Drug Research.* 1992 ; 42 : 1439-1452.
- [104] Anonyme. Recommandations et références médicales. ANDEM. *Concours Med.* 1996 ; 40 (suppl) : 43-54.
- [105] Dresch C, Boulard M, Najean Y. Comparaison du métabolisme de deux préparations de fer injectable (fer-sorbitol et fer-polymaltose) avec le métabolisme du fer transferrique et du fer hémoglobinique. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1976 ; 16 : 47-66.
- [106] Ashby EC. Total-dose iron-dextran infusion in general surgery. *Lancet.* 1967 ; 1 : 807.
- [107] Venofer[®], complexe hydroxyde ferrique saccharose ; premier fer intraveineux. Dossier thérapeutique - THERABEL-Lucien Pharma 15, rue de l'Hôtel de Ville 92522 Neuilly-sur-seine Cedex.
- [108] Danielson BG, Derendorf H, Geisser P. Pharmacokinetics of iron (III-hydroxyde sucrose complex (Venofer) after single i.v. dose in healthy volunteers. *Arzneim Forsch / Drug Res.* 1996 ; 46 (I), 6 : 615-621..
- [109] Langström B, Valind S, Lundqvist H. Uppsala Universitet PET-centrum (personal communication).
- [110] Langström B, Valind S, Lunqvist H. Distribution of ⁵²Fe-sucrose. 1995 data on file. In : *Venofer[®], complexe hydroxyde ferrique saccharose ; premier fer intraveineux. Dossier thérapeutique* - THERABEL-Lucien Pharma 15, rue de l'Hôtel de Ville 92522 Neuilly-sur-seine Cedex.
- [111] Beshara S, Lundqvist H, Sundin J, Lubberink M, Tolmachev V, Valind S, Antoni G, Langström B, Danielson B. Kinetic analysis of ⁵²Fe-labelled iron sucrose following bolus administration using positron emission tomography. *Brit J of Haematol.* 1999 ; 104 : 288-295.
- [112] Beutler E. The utilization of saccharated Fe⁵⁹ oxide in red cell formation. *J Lab Clin Med.* 1958 ; 51 : 415.

- [113] Anatkov A, Gekova K. The use of large intravenous doses of iron in the treatment of iron deficiency anaemia. In : *Problems of Haematology and Blood transfusions in medicine and physioculture*. 1970; 13: 295-298.
- [114] Geisser P, Hausmann Laboratories Inc. (personal communication).
- [115] Breyman C, Major A, Richter C, Huch R, Huch A. Recombinant human erythropoietin and parenteral iron in the treatment of pregnancy anemia : a pilot study. *J Perinat Med*. 1995 ; 23 : 89-98.
- [116] Kruskall MS. Controversies in transfusion medicine. The safety and utility of autologous donations by pregnant patients. *Pro Transfusion*. 30 :168-171,1990.
- [117] Agules O, Janot C. Qualité des produits sanguins pour la transfusion en obstétrique. *XXVII^e Réunion du Club des Anesthésistes et Réanimateurs en Obstétrique*. Nancy ; 4 et 5 novembre 1994. p : 41-42.
- [118] Desprats R. Anémies de la grossesse et de l'accouchement : nouvelle stratégie transfusionnelle. *XXVII^e Réunion du Club des Anesthésistes et Réanimateurs en Obstétrique*. Nancy ; 4 et 5 novembre 1994. p : 18-20.
- [119] Romney SL. Experimental hemorrhage in late pregnancy : effects on maternal and foetal haemodynamics. *Am J Obstet Gynecol*. 1963 ; 87 : 636-649.
- [120] Dailland Ph, Cabrol D. Quel chiffre de l'hématocrite et/ou de l'hémoglobininémie doit faire envisager un apport d'érythrocyte chez une femme enceinte pendant et après une césarienne ? *XXVII^e Réunion du Club des Anesthésistes et Réanimateurs en Obstétrique*. Nancy ; 4 et 5 novembre 1994. p : 32-35.
- [121] Beris P. The role of iron in the correction of peri-operative anaemia. Haematology Division, University Cantonal Hospital of Geneva, Switzerland. 1996.
- [122] Hamstra R, Block M, Shocket A. Intravenous iron dextran in clinical medicine. *JAMA*. 1980 ; 243 :1726.
- [123] Jacobs P, Finch C. Iron for erythropoiesis. *Blood*. 1971 ; 37 :220.
- [124] MacDougall I, Hutton R, Cavill I, Coles G, Williams J. Poor response to treatment of renal anemia with erythropoietin corrected by iron given intravenously. *Br Med J*. 1989 ; 157 :299.
- [125] Stein ML, Gunston KD, May RM. Iron dextran in the treatment of iron-deficiency anaemia of pregnancy : haematological response and incidence of side-effects. *S.A.M.J*. 1991 ; 79 : 195-196.
- [126] Mahale AR, Shah SH. New schedule of intramuscular iron administration for pregnant women. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol*. 1993 ; 19 : 141-144.
- [127] National institutes of health consensus development panel on the health implications of obesity : Health implications of obesity. *Ann Intern Med*. 1985 ; 103 : 147.

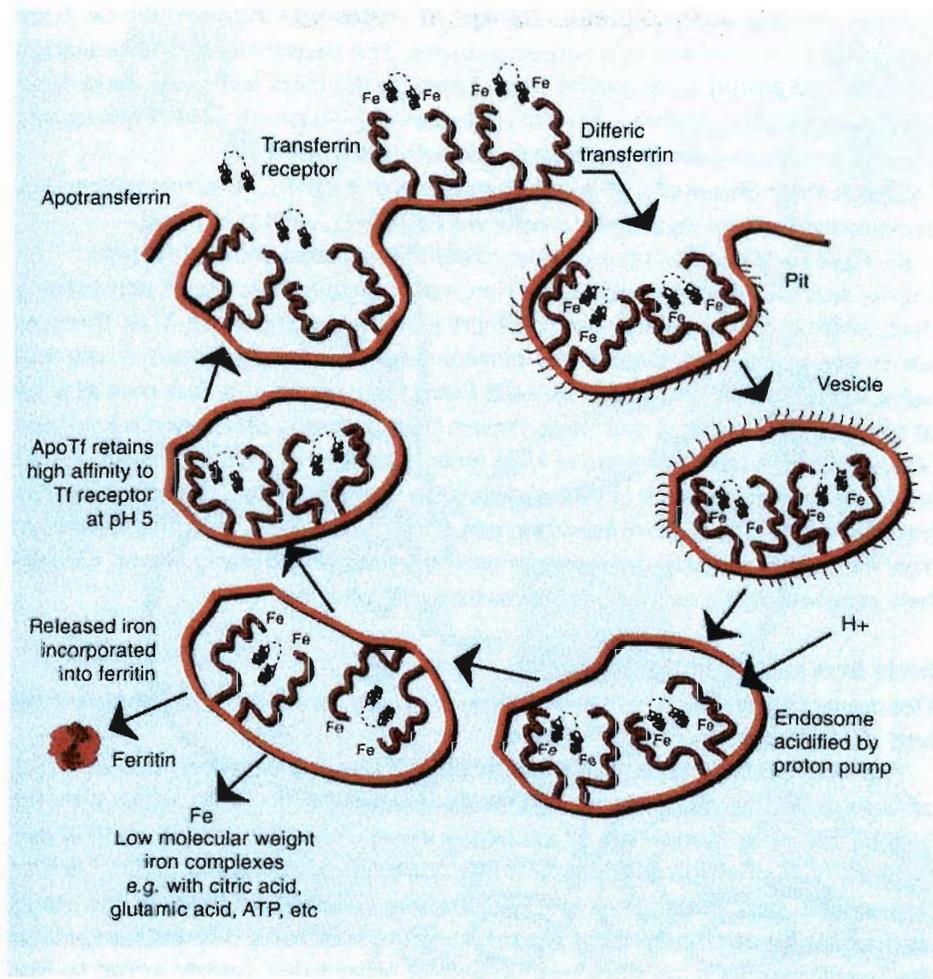
[128] Danielson BG. Supplementation with intravenous iron sucrose complex in patients with renal anaemia. Internal report. 1993. In : *Venofer®*, *complexe hydroxyde ferrique saccharose ; premier fer intraveineux. Dossier thérapeutique* - THERABEL-Lucien Pharma 15, rue de l'Hôtel de Ville 92522 Neuilly-sur-seine Cedex.

ANNEXES

Annexe 1: les différents compartiments du fer dans l'organisme (d'après Danielson [19]).



Annexe 2: schéma du système d'échange du fer entre les différents compartiments (d'après Danielson [19]).



Annexe 3 : Formulaire d'information de la patiente

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ETUDE :

TRAITEMENT DES ANEMIES FERRIPRIVES DE LA GROSSESSE PAR APPORT MARTIAL : VOIE INTRAVEINEUSE VERSUS VOIE ORALE.

Madame,

La numération formule sanguine réalisée chez vous au 6^{ème} mois de votre grossesse montre que vous présentez une anémie ou manque de globules rouges par manque de fer. Ces anémies sont très fréquentes chez la femme enceinte car les réserves en fer sont faibles avant la grossesse et celle-ci consomme, pour le bébé essentiellement, une quantité importante de cet élément.

Au stade de cette anémie, le traitement habituel consiste à vous prescrire du fer en comprimés ou en intramusculaire. Par la voie digestive, le fer est faiblement absorbé (5 à 10% de la dose), ce qui oblige à prescrire de fortes doses et ne permet d'augmenter très vite le nombre des globules rouges. La voie intramusculaire est douloureuse et peut laisser des tatouages au niveau de l'injection.

Il existe depuis peu une forme de fer que l'on administre par voie intraveineuse qui permet, comme cela a été prouvé dans plusieurs études en dehors et au cours de la grossesse, de régénérer plus vite les globules rouges car une plus grande quantité de fer est disponible pour l'organisme.

Ainsi ce traitement aurait le bénéfice de limiter le retentissement de l'anémie sur vous (fatigue, essoufflement) et sur votre bébé (prématurité, petit poids de naissance), ainsi que de vous permettre d'aborder l'accouchement avec de plus grandes réserves de globules rouges limitant ainsi le risque de transfusion sanguine.

Nous vous proposons de faire partie d'une étude où nous souhaitons comparer l'efficacité du traitement oral et intraveineux. Vous serez, si vous acceptez de participer, intégrée dans l'un des deux groupes de traitement par un tirage au sort.

Dans le groupe 1, il vous sera proposé une injection de fer 2 fois par semaine pendant 4 semaines et une surveillance biologique 1 fois par semaine. Cela représentera au total 10 ponctions veineuses réalisées en consultation à proximité du bureau du médecin anesthésiste et sous sa surveillance.

Dans le groupe 2, il vous sera proposé de prendre 3 comprimés de fer par jour pendant 4 semaines et la surveillance biologique aura lieu 1 fois par semaine. Elle

représentera pour vous 6 ponctions veineuses qui seront réalisées en consultation à proximité du bureau du médecin anesthésiste et sous sa surveillance.

Quelques effets secondaires peuvent être notés aussi bien avec le fer oral, qu'intraveineux. Ainsi pour la voie digestive, on peut noter une diarrhée ou au contraire une constipation, parfois des douleurs digestives. Pour la voie intraveineuse on note exceptionnellement des réactions allergiques et des malaises par hypotension, ces réactions sont prévenues par une injection lente de la moitié de la dose lors de la première administration. Ces effets, s'ils étaient notés, pourraient justifier l'arrêt du traitement.

Ainsi, si vous acceptez de faire partie de cette étude, et s'il s'avère exact que le fer intraveineux permet de remonter le taux de globules rouges beaucoup plus vite que le traitement oral, ce traitement pourrait être proposé à toutes les femmes enceintes anémiées.

Vous pouvez demander à tout moment d'interrompre votre participation et cela n'altérera en rien la qualité des soins qui vous seront prodigués dans l'établissement. Le médecin qui vous a informé reste à votre disposition pour tout renseignement complémentaire.

Annexe 4 : Formulaire de consentement pour une recherche avec bénéfice individuel direct.

CONSETEMENT DE PARTICIPATION

de Mme(Nom, prénom)

demeurant à

Le Drm'a proposé de participer à une recherche organisée par le service d'Anesthésie-Réanimation et la Clinique Universitaire de Gynécologie-Obstétrique de la Maternité Régionale de Nancy sur « le traitement des anémies ferriprives de la grossesse par apport martial par voie intraveineuse ou par voie orale ».

Il m'a précisé que je suis libre d'accepter ou de refuser : cela ne changera pas nos relations pour ma grossesse.

Afin d'éclairer ma décision, j'ai bien reçu et compris les informations suivantes : cet essai clinique a pour but de comparer l'efficacité du traitement à base de fer par voie orale ou intraveineuse dans les anémies de la grossesse. Je serai intégrée dans un des deux groupes de traitement par un tirage au sort.

Dans le groupe 1, je bénéficierai d'une injection de fer 2 fois par semaine pendant 4 semaines et d'une surveillance biologique 1 fois par semaine. Cela représentera au total 10 ponctions veineuses réalisées en consultation à proximité du bureau du médecin anesthésiste et sous sa surveillance.

Dans le groupe 2, je devrai prendre 3 comprimés de fer par jour pendant 4 semaines et bénéficierai d'une surveillance biologique 1 fois par semaine. Cela représentera au total 6 ponctions veineuses réalisées en consultation à proximité du bureau du médecin anesthésiste et sous sa surveillance. Je devrai m'astreindre à noter scrupuleusement la prise quotidienne de mes comprimés.

J'ACCEPTE DE PARTICIPER A CETTE RECHERCHE DANS LES CONDITIONS PRECISEES CI-DESSUS

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de la recherche de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Je pourrai à tout moment, si je le désire, arrêter cette participation, sans supporter aucune responsabilité. J'en informerai le médecin responsable de l'étude.

Les données recueillies demeureront **strictement confidentielles**.

Je pourrai à tout moment demander toute information complémentaire au médecin responsable de l'étude.

Annexe 5 : Table de randomisation.

| | |
|----|---|
| 1 | 1 |
| 2 | 0 |
| 3 | 0 |
| 4 | 0 |
| 5 | 0 |
| 6 | 0 |
| 7 | 0 |
| 8 | 1 |
| 9 | 1 |
| 10 | 1 |
| 11 | 0 |
| 12 | 0 |
| 13 | 0 |
| 14 | 1 |
| 15 | 0 |
| 16 | 1 |
| 17 | 1 |
| 18 | 0 |
| 19 | 1 |
| 20 | 1 |
| 21 | 1 |
| 22 | 1 |
| 23 | 0 |
| 24 | 0 |
| 25 | 1 |

| | |
|----|---|
| 26 | 0 |
| 27 | 1 |
| 28 | 1 |
| 29 | 0 |
| 30 | 1 |
| 31 | 1 |
| 32 | 0 |
| 33 | 1 |
| 34 | 0 |
| 35 | 0 |
| 36 | 1 |
| 37 | 0 |
| 38 | 1 |
| 39 | 1 |
| 40 | 0 |
| 41 | 0 |
| 42 | 0 |
| 43 | 1 |
| 44 | 1 |
| 45 | 0 |
| 46 | 0 |
| 47 | 0 |
| 48 | 1 |
| 49 | 0 |
| 50 | 1 |

Annexe 6 : Calendrier d'observance du traitement per os.

| DATE | Tardyféron | | | Spéciafoldine | | |
|------|------------|-----------|-----------|---------------|-----------|-----------|
| | 1 cp Matin | 1 cp Midi | 1 cp Soir | 1 cp Matin | 1 cp Midi | 1 cp Soir |
| J1 | | | | | | |
| J2 | | | | | | |
| J3 | | | | | | |
| J4 | | | | | | |
| J5 | | | | | | |
| J6 | | | | | | |
| J7 | | | | | | |
| J8 | | | | | | |
| J9 | | | | | | |
| J10 | | | | | | |
| J11 | | | | | | |
| J12 | | | | | | |
| J13 | | | | | | |
| J14 | | | | | | |
| J15 | | | | | | |
| J16 | | | | | | |
| J17 | | | | | | |
| J18 | | | | | | |
| J19 | | | | | | |
| J20 | | | | | | |
| J21 | | | | | | |
| J22 | | | | | | |
| J23 | | | | | | |
| J24 | | | | | | |
| J25 | | | | | | |
| J26 | | | | | | |
| J27 | | | | | | |
| J28 | | | | | | |

Annexe 7 : Présentation des patientes.

Patiente n°1 : DAN. N, 28 ans.

52 Kg pour 155 cm, poids idéal = 53 Kg, ethnie: oreinto-caucasienne.

Terme prévu le 04/03/1998, G₁P₁.

Incluse le 31/12/1997 à 32 SA pour [Hb] = 9.9 g/dl - [ferritine] = 10 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 17/02/1998 à 39 SA., par césarienne.

Enfant de sexe masculin pesant 3140 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédents une rectocolite ulcéro-hémorragique, une pollinose saisonnière, un psoriasis, un tabagisme sevré et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°2 : BEN.K, 25 ans.

80 Kg pour 165 cm, poids idéal = 59 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 23/03/1998, G₄P₂.

Incluse le 05/02/1998 à 34 SA pour [Hb] = 8.4 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 1200 mg.

Accouchement le 21/03/1998 à 40 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 2800 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°3 : WIL.M, 31 ans.

47 Kg pour 158 cm, poids idéal = 54.8 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 25/04/1998, G₁P₁.

Incluse le 12/02/1998 à 31 SA pour [Hb] = 9.9 g/dl - [ferritine] = 22 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 19/03/1998 à 35 SA., par césarienne.

Enfant de sexe féminin pesant 2470 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°4 : GULE, 19 ans.

48 Kg pour 170 cm, poids idéal = 62 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 20/05/1998, G₁P₁.

Incluse le 20/02/1998 à 28 SA pour [Hb] = 7.7 g/dl - [ferritine] = 8 ng/ml

Groupe FER PO.

Exclue pour accouchement 48 heures après l'inclusion.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°5 : BER.R, 31 ans.

49 Kg pour 171 cm, poids idéal = 62.6 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 22/05/1998, G₈P₇.

Incluse le 21/02/1998 à 28 SA pour [Hb] = 9.9 g/dl - [ferritine] = 30 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 18/04/1998 à 36 SA., par césarienne.

Enfant de sexe féminin pesant 2440 g avec un score d'Appgar à 07/09.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°6 : APE.C, 25 ans.

68 Kg pour 163 cm, poids idéal = 57.8 Kg, ethnique: africaine.

Terme prévu le 09/05/1998, G₃P₃.

Incluse le 03/03/1998 à 31 SA pour [Hb] = 9.2 g/dl - [ferritine] = 10 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 29/04/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3440 g avec un score d'Appgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°7 : HIL.M, 41 ans.

100 Kg pour 160 cm, poids idéal = 56 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 19/08/1998, G₈P₄.

Incluse le 27/03/1998 à 20 SA pour [Hb] = 9.3 g/dl - [ferritine] = 14 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 03/06/1998 à 31 SA., par césarienne.

Enfant de sexe masculin pesant 1250 g avec un score d'Appgar à 03/06.

La patiente présentait comme antécédent une obésité morbide, une hypertension artérielle essentielle, un tabagisme actif, une allergie à l'AUGMENTIN[®], une dépression nerveuse et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°8 : GLU.M, 21 ans.

61 Kg pour 180 cm, poids idéal = 68 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 31/07/1998, G₂P₂.

Incluse le 16/04/1998 à 25 SA pour [Hb] = 9 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 1000 mg.

Accouchement le 30/07/1998 à 40 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3780 g avec un score d'Appgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent une hypotrichose congénitale et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°9 : OUA.M, 21 ans.

52 Kg pour 168 cm, poids idéal = 60.8 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 15/08/1998, G₁P₁.

Incluse le 22/04/1998 à 27 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 20/08/1998 à 42 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3940 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°10 : KIL.A, 23 ans.

54 Kg pour 153 cm, poids idéal = 51.8 Kg, ethnie: orientale.

Terme prévu le 28/06/1998, G₂P₂.

Incluse le 30/04/1998 à 34 SA pour [Hb] = 9 g/dl - [ferritine] = 11 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 900 mg.

Accouchement le 13/06/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3900 g avec un score d'Apgar à 08/09.

La patiente présentait comme antécédent une allergie à l'amoxicilline et à l'érythrocyne et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°11 : PET.F, 32 ans.

78 Kg pour 160 cm, poids idéal = 56 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 18/07/1998, G₁P₁.

Incluse le 30/04/1998 à 29 SA pour [Hb] = 9.7 g/dl - [ferritine] = 17 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 18/07/1998 à 40 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3850 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°12 : KAR.I, 22 ans.

64 Kg pour 155 cm, poids idéal = 53 Kg, ethnie: orientale.

Terme prévu le 08/08/1998, G₃P₃.

Incluse le 05/05/1998 à 26 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 7 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement hors Maternité Régionale : déménagement initialement non prévu.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°13 : ABD.N, 25 ans.

50 Kg pour 152 cm, poids idéal = 51.2 Kg, ethnie: orientale.

Terme prévu le 19/09/1998, G₃P₃.

Incluse le 07/05/1998 à 21 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 7 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 12/09/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3840 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°14 : SAD.A, 20 ans.

92 Kg pour 161 cm, poids idéal = 56.6 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 14/06/1998, G₁P₁.

Incluse le 07/05/1998 à 34 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 15 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 1100 mg.

Accouchement le 15/06/1998 à 40 SA., par césarienne.

Enfant de sexe féminin pesant 3830 g avec un score d'Apgar à 08/10.

La patiente présentait comme antécédent une obésité morbide et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°15 : GUT.C, 19 ans.

53 Kg pour 155 cm, poids idéal = 53 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 14/07/1998, G₂P₂.

Incluse le 14/05/1998 à 31 SA pour [Hb] = 9.5 g/dl - [ferritine] = 8 ng/ml

Groupe FER PO.

Exclue pour non observance du traitement et de la surveillance biologique.

Accouchement le 13/06/199 à 36 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3020 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°16 : BRE.I, 26 ans.

53 Kg pour 169 cm, poids idéal = 61.4 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 15/08/1998, G₁P₁.

Incluse le 15/05/1998 à 27 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 15 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 02/08/1998 à 38 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3260 g avec un score d'Apgar à 05/06.

La patiente présentait comme antécédent des infections urinaires basses à répétition et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°17 : LEV.S, 35 ans.

53 Kg pour 168 cm, poids idéal = 60.8 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 27/08/1998, G₂P₂.

Incluse le 22/05/1998 à 26 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 11/08/1998 à 39 SA., par césarienne.

Enfant de sexe masculin pesant 3870 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent une allergie à la pénicilline et aux cyclines et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°18 : DEM.C, 32 ans.

47 Kg pour 154 cm, poids idéal = 52.4 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 21/08/1998, G₆P₅.

Incluse le 25/05/1998 à 28 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 8 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 13/08/1998 à 39 SA., par voie basse après déclenchement.

Enfant de sexe féminin pesant 3120 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°19 : KIR.S, 20 ans.

60 Kg pour 158 cm, poids idéal = 54.8 Kg, ethnique: orientale.

Terme prévu le 30/08/1998, G₂P₂.

Incluse le 26/05/1998 à 26 SA pour [Hb] = 9.2 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 1000 mg.

Accouchement le 22/08/1998 à 40 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3620 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°20 : DUP.N, 25 ans.

52 Kg pour 149 cm, poids idéal = 49.4 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 06/09/1998, G₁P₁.

Incluse le 02/06/1998 à 26 SA pour [Hb] = 9.5 g/dl - [ferritine] = 11 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 02/09/1998 à 39 SA., par césarienne.

Enfant de sexe masculin pesant 2950 g avec un score d'Apgar à 08/10.

La patiente présentait comme antécédent un rhumatisme articulaire aigu, un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°21 : PHO.P, 44 ans.

44 Kg pour 150 cm, poids idéal = 50 Kg, ethnique: asiatique.

Terme prévu le 19/07/1998, G₇P₅.

Incluse le 05/06/1998 à 34 SA pour [Hb] = 9.5 g/dl - [ferritine] = 9 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 02/07/1998 à 38 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3720 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°22 : ZAH.M, 26 ans.

46 Kg pour 150 cm, poids idéal = 50 Kg, ethnique: africaine.

Terme prévu le 30/09/1998, G₁P₁.

Incluse le 10/06/1998 à 24 SA pour [Hb] = 9 g/dl - [ferritine] = 7 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 900 mg.

Accouchement le 22/07/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3780 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable, mais un diabète gestationnel et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°23 : HAM.L, 22 ans.

55 Kg pour 173 cm, poids idéal = 63.8 Kg, ethnique: africaine.

Terme prévu le 19/09/1998, G₁P₁.

Incluse le 11/06/1998 à 26 SA pour [Hb] = 9.7 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 13/09/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3380 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°24 : ZOR.E, 28 ans.

60 Kg pour 156 cm, poids idéal = 53.6 Kg, ethnique: orientale.

Terme prévu le 13/08/1998, G₃P₃.

Incluse le 11/06/1998 à 31 SA pour [Hb] = 9.3 g/dl - [ferritine] = 13 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 30/07/1998 à 38 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3300 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent une hypothyroïdie, une hypoparathyroïdie, ainsi qu'un diabète gestationnel et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°25 : HUM.V, 32 ans.

50 Kg pour 160 cm, poids idéal = 56 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 18/09/1998, G₃P₃.

Incluse le 11/06/1998 à 27 SA pour [Hb] = 9.5 g/dl - [ferritine] = 9 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 25/08/1998 à 37 SA., par voie basse après déclenchement.

Enfant de sexe féminin pesant 3010 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un goître non étiqueté et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°26 : HUM.S, 25 ans.

49 Kg pour 152 cm, poids idéal = 51.2 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 02/10/1998, G₄P₂.

Incluse le 11/06/1998 à 24 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 22 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 14/09/1998 à 37 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 2840 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent une atopie et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°27 : ROL.N, 23 ans.

56 Kg pour 155 cm, poids idéal = 53 Kg, ethnique: africaine.

Terme prévu le 25/09/1998, G₄P₃.

Incluse le 18/06/1998 à 26 SA pour [Hb] = 9 g/dl - [ferritine] = 7 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 900 mg.

Accouchement le 21/09/1998 à 40 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3040 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif, des migraines et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°28 : ELA.K, 23 ans.

65 Kg pour 172 cm, poids idéal = 63.2 Kg, ethnique: africaine.

Terme prévu le 18/08/1998, G₄P₄.

Incluse le 19/06/1998 à 32 SA pour [Hb] = 8.7 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 1100 mg.

Accouchement le 19/08/1998 à 41 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 4420 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°29 : GUA.D, 26 ans.

115 Kg pour 175 cm, poids idéal = 65 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 26/09/1998, G₃P₃.

Incluse le 19/06/1998 à 26 SA pour [Hb] = 9.5 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 01/10/1998 à 41 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 5150 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente présentait comme antécédent une obésité morbide et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°30 : BORD, 21 ans.

56 Kg pour 164 cm, poids idéal = 58.4 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 16/09/1998, G₁P₁.

Incluse le 19/06/1998 à 28 SA pour [Hb] = 9.3 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 900 mg.

Accouchement le 08/09/1998 à 38 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 2890 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif, une allergie à l'aspirine et au SURGAM® et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°31 : PET.N, 27 ans.

69 Kg pour 167 cm, poids idéal = 60.2 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 17/10/1998, G₁P₁.

Incluse le 19/06/1998 à 23 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 6 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 900 mg.

Accouchement le 01/10/1998 à 38 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3570 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente présentait comme antécédent une hypertension artérielle essentielle, un diabète insulino-dépendant et prenait comme traitement médicamenteux : alphasétyldopa : ALDOMET® et insulinothérapie sous cutanée.

Patiente n°32 : JAC.E, 24 ans.

61 Kg pour 166 cm, poids idéal = 59.6 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 23/10/1998, G₁P₁.

Incluse le 23/06/1998 à 24 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 10 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 15/10/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3140 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°33 : SOU.C, 27 ans.

45 Kg pour 155 cm, poids idéal = 53 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 09/09/1998, G₂P₂.

Incluse le 30/06/1998 à 30 SA pour [Hb] = 9.5 g/dl - [ferritine] = 7 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 31/08/1998 à 39 SA., par voie basse sur travail dirigé.

Enfant de sexe masculin pesant 3000 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente présentait comme antécédent une crise convulsive inaugurale, isolée et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°34 : GRU.A, 23 ans.

70 Kg pour 157 cm, poids idéal = 54.2 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 26/09/1998, G₂P₂.

Incluse le 10/07/1998 à 23 SA pour [Hb] = 9 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 10/09/1998 à 38 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3780 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente présentait comme antécédent une obésité, des crises de colique hépatique, un déficit neurologique L₅-S₁ (steppage) post-traumatique et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°35 : MOU.E, 30 ans.

50 Kg pour 156 cm, poids idéal = 53.6 Kg, ethnique: africaine.

Terme prévu le 23/09/1998, G₁P₁.

Incluse le 20/07/1998 à 31 SA pour [Hb] = 8.1 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 06/10/1998 à 42 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 4090 g avec un score d'Apgar à 08/09.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°36 : ULR.V, 26 ans.

81 Kg pour 165 cm, poids idéal = 59 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 03/12/1998, G₂P₁.

Incluse le 04/09/1998 à 28 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 1100 mg.

Accouchement le 29/11/1998 à 40 SA., par césarienne (métrorragies).

Enfant de sexe masculin pesant 3770 g avec un score d'Apgar à 02/VA.

La patiente présentait comme antécédent une obésité, un tabagisme actif, une allergie à la CLARYTINE[®], au locoïd, une atopie et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°37 : HEN.M, 25 ans.

60 Kg pour 157 cm, poids idéal = 54.2 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 25/12/1998, G₂P₂.

Incluse le 08/09/1998 à 25 SA pour [Hb] = 9.5 g/dl - [ferritine] = 36 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 14/12/1998 à 38 SA., par césarienne.

Enfant de sexe masculin pesant 3360 g avec un score d' Apgar à 10/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif, une colopathie fonctionnelle et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°38 : KHA.A, -- ans.

56 Kg pour 160 cm, poids idéal = 56 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 16/12/1998, G₄P₃.

Incluse le 11/09/1998 à 27 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 6 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 28/11/1998 à 37 SA., par voie basse après déclenchement.

Enfant de sexe féminin pesant 3020 g avec un score d' Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°39 : SOU.S, 23 ans.

52 Kg pour 163 cm, poids idéal = 57.8 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 05/01/1999, G₁P₁.

Incluse le 18/09/1998 à 25 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 6 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 800 mg.

Accouchement le 04/01/1999 à 40 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3420 g avec un score d' Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°40 : BUS.D, 19 ans.

53 Kg pour 172 cm, poids idéal = 63.2 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 04/01/1999, G₁P₁.

Incluse le 29/09/1998 à 27 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 15 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 21/12/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3700 g avec un score d' Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme sevré et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°41 : CHA.S, 26 ans.

52 Kg pour 165 cm, poids idéal = 59 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 12/01/1999, G₁P₁.

Incluse le 01/10/1998 à 26 SA pour [Hb] = 9.7 g/dl - [ferritine] = 23 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 31/12/1998 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3000 g avec un score d'Apgar à 08/09.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux, elle a été transfusée (4 CG) en post-partum immédiat pour hémorragie de la délivrance sur placenta acreta.

Patiente n°42 : BEN.F, 30 ans.

45 Kg pour 161 cm, poids idéal = 56.6 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 14/01/1999, G₃P₃.

Incluse le 22/10/1998 à 28 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement hors Maternité Régionale : déménagement initialement non prévu.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°43 : VIN.C, 30 ans.

50 Kg pour 158 cm, poids idéal = 50 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 28/01/1999, G₃P₂.

Incluse le 26/10/1998 à 27 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 20 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 700 mg.

Accouchement le 23/01/1999 à 40 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3800 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°44 : THO.B, 39 ans.

76 Kg pour 175 cm, poids idéal = 65 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 30/01/1999, G₂P₂.

Incluse le 05/11/1998 à 29 SA pour [Hb] = 10 g/dl - [ferritine] = 22 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 900 mg.

Accouchement le 01/01/1999 à 37 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe féminin pesant 3200 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme sevré, une hypertension artérielle isolée apparue en cours de grossesse et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°45 : PER.N, 20 ans.

83 Kg pour 168 cm, poids idéal = 60.8 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 29/01/1999, G₃P₂.

Incluse le 06/11/1998 à 29 SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 7 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 10/01/1999 à 38 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3140 g avec un score d'Apgar à 09/09.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif, un déficit en antithrombine III et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°46 : BAR.C, 19 ans.

35 Kg pour 153 cm, poids idéal = 51.8 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 04/02/1999, G₂P₁.

Incluse le 10/11/1998 à 29 SA pour [Hb] = 8.5 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 10/02/1999 à 37 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3000 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif, une dénutrition et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°47 : MOT.S, 23 ans.

45 Kg pour 162 cm, poids idéal = 57.2 Kg, ethnique: caucasienne.

Terme prévu le 28/02/1999, G₄P₄.

Incluse le 12/11/1998 à – SA pour [Hb] = 9.8 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 21/02/1999 à 39 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 3440 g avec un score d'Apgar à 09/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°48 : AMO.M, 18 ans.

58 Kg pour 161 cm, poids idéal = 56.6 Kg, ethnique: africaine.

Terme prévu le 01/04/1999, G₂P₁.

Incluse le 24/11/1998 à – SA pour [Hb] = 8.5 g/dl - [ferritine] = 38 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 1000 mg.

Exclue pour anémie d'étiologie autre que ferriprive.

Accouchement le 24/03/1999 à 39 SA., par voie basse après déclenchement.

Enfant de sexe masculin pesant 3360 g avec un score d'Apgar à 08/10.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°49 : RAU.A, 22 ans.

50 Kg pour 160 cm, poids idéal = 56 Kg, ethnie: caucasienne.

Terme prévu le 12/03/1999, G₁P₁.

Incluse le 11/12/1998 à 28 SA pour [Hb] = 9.2 g/dl - [ferritine] = 4 ng/ml

Groupe FER PO.

Accouchement le 09/03/1999 à 39 SA., par voie basse après déclenchement.

Enfant de sexe féminin pesant 3100 g avec un score d'Appgar à 09/10.

La patiente ne présentait aucun antécédent notable et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

Patiente n°50 : LAR.J, 23 ans.

63 Kg pour 164 cm, poids idéal = 58.4 Kg, ethnie: africaine.

Terme prévu le 21/03/1999, G₃P₃.

Incluse le 21/12/1998 à 28 SA pour [Hb] = 9.7 g/dl - [ferritine] = 5 ng/ml

Groupe FER IV, dose = 900 mg.

Accouchement le 10/04/1999 à 41 SA., par voie basse spontanée.

Enfant de sexe masculin pesant 4460 g avec un score d'Appgar à 08/09.

La patiente présentait comme antécédent un tabagisme actif et ne prenait pas de traitement médicamenteux.

VU

NANCY, le 16 MARS 2000

Le Président de Thèse

Professeur **M.C. LAXENAIRE**

NANCY, le 25 AVRIL 2000

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Par délégation

Professeur **Ph. HARTEMANN**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 26 AVRIL 2000

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE :

L'anémie de la grossesse, due essentiellement à la carence martiale, constitue un facteur de risque de transfusion à l'accouchement et limite les possibilités d'autotransfusion différée.

Cette étude prospective randomisée ouverte, ayant reçu l'accord du C.C.P.R.B., a pour but de comparer un traitement martial oral aux doses maximales admises au complexe fer-saccharose [VENOFER®] intraveineux dans le traitement des anémies ferriprives diagnostiquées au sixième mois de grossesse.

Cinquante patientes, après consentement éclairé, ont été incluses et randomisées en deux groupes alors qu'elles présentaient une anémie par carence martiale (taux d'hémoglobine entre 8 et 10 g/dl et ferritinémie inférieure à 50 µg/l) sur grossesse unique et en l'absence de menace d'accouchement prématuré. Dans le groupe per os le traitement consistait en un apport de 240 mg/J. de sulfate de fer ; dans le groupe intraveineux les patientes bénéficiaient d'une dose de fer-saccharose, répartie en 6 injections, et calculée selon la formule :

$$\text{POIDS (kg)} \times [\text{Hb cible (120 g/l)} - \text{Hb actuelle}] \times 0,24 + 500 \text{ mg.}$$

Dans les deux groupes on instaurait une supplémentation en acide folique, ainsi qu'une surveillance clinique et biologique. Le traitement était suivi par la numération formule sanguine et le comptage des réticulocytes à J: 0,8,15,21,30 et à l'accouchement ; la reconstitution des réserves martiales était appréciée par la ferritinémie à J: 0,30 et à l'accouchement. On dosait également la transferrine et la saturation de la sidérophiline à J: 0,30, ainsi que les folates érythrocytaires à J0. Le statut martial du nouveau-né était apprécié par le prélèvement au cordon d'une ferritinémie et d'une hémoglobinémie.

Les deux groupes étaient comparables à l'inclusion, tant sur le plan des données anthropométriques que biologiques. Il existait une correction de l'anémie dans les deux groupes, sans différence statistiquement significative entre eux. En revanche, seul le traitement intraveineux autorisait une reconstitution des réserves martiales. Par ailleurs on retrouvait un gain de poids de 250 grammes en faveur des nouveau-nés du groupe IV, sans différence statistiquement significative, mais non négligeable du point de vue clinique.

Le traitement par fer-saccharose pourrait, chez la femme enceinte, diminuer le recours à la transfusion homologue du peri-partum, permettre l'autotransfusion différée et, après études complémentaires, favoriser un gain de poids chez le nouveau-né, surtout s'il est prématuré.

TITRE EN ANGLAIS :

IRON THERAPY IN PREGNANCY IRON DEFICIENCY ANEMIA, INTRAVENOUS ROUTE VERSUS ORAL ROUTE.

THESE : MEDECINE SPECIALISEE - ANNEE 2000

MOTS CLEFS :

Anémie – Carence martiale – Grossesse – Fer – Sulfate de fer – Fer-saccharose – Parentéral - Voie intraveineuse – Transfusion autologue programmée.

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 - VANDOEUVRE LES NANCY Cedex.