

Le but du Groupe Consultatif International sur l'Anémie Nutritionnelle est d'orienter des activités internationales dirigées vers la réduction de l'anémie d'origine à la malnutrition dans le monde. Le groupe offre des consultations et des conseils à plusieurs agences d'intervention et à des agences donatrices qui cherchent à réduire l'anémie d'origine à la déficience en fer. Le Groupe Consultatif s'intéresse aussi à d'autres anémies susceptibles d'être contrôlées par des mesures de prévention nutritionnelle. Faisant partie de ce travail, l'INACG a élaboré des lignes de conduite et des recommandations pour:

- Estimer la répartition et l'intensité de l'anémie d'origine à la malnutrition, dans une région;
- Développer des stratégies d'intervention et des méthodologies pour la lutte contre l'anémie d'origine à la déficience en fer;
- Evaluer l'efficacité des programmes déjà implantés auparavant de façon continue, pour que l'évaluation des nouvelles techniques d'intervention soit une procédure dynamique et continuelle.
- Développer des recherches nécessaires pour venir en aide aux programmes d'estimation, d'intervention et d'évaluation.

PNAA S-428

39301

CARENCE EN FER CHEZ LA FEMME

Rapport préparé pour le Groupe Consultatif International sur les Anémies Nutritionnelles (INACG).

Rédigé par le Dr. Thomas H. Bothwell et le Dr. Robert W. Charlton Université du Witwatersrand, Johannesburg, Afrique du Sud.

TRADUIT DE L'ANGLAIS
PAR

Marc Vincent, M.D.
A.I.D., Washington, D.C.

COMITE D'EDITION

James D. Cook, M.D., Université de Kansas
Kansas City, Kansas, U.S.A.

Peter R. Dallman, M.D., Université de Californie
San Francisco, Californie, U.S.A.

Leif Hallberg, M.D., Université de Göteborg
Göteborg, Sweden

Edouard M. DeMaeyer, M.D.
O.M.S., Geneva, Switzerland

Samuel G. Kahn, Ph.D.
A.I.D., Washington, D.C.

SECRETARIAT DE L'INACG

Clinton O. Chichester, Ph.D.
Paul D. Maugle, Ph.D.

La préparation de ce rapport a été financée par le subside AID-TA-G1445 du Bureau de Nutrition de l'Agence pour le Développement International, à la Nutrition Fondation qui assure le Secrétariat.

TABLE DE MATIERES

I. INTRODUCTION.....	4
II. COMPARTIMENTS DU FER DANS LE CORPS	6
III.ECHANGES EXTERNES DU FER	8
Pertes de fer.....	8
pertes basales.....	8
menstruation.....	9
grossesse.....	11
lactation.....	17
pertes de sang pathologiques.....	17
Absorption du fer du régime.....	20
comportement de la muqueuse.....	20
contenu en fer.....	21
biodisponibilité du fer.....	21
ligands endogènes.....	30
effets généraux des ligands sur l'absorption du	
fer non hémique.....	33
malabsorption pathologique du fer.....	34
IV. EFFETS DELETERES DE LA CARENCE EN FER.....	38
Effets de la déplétion d'hémoglobine.....	38
Déplétion d'autres composés contenant du fer.....	41
Signification pathologique et clinique des	
sequelles non hématologiques de la carence	
en fer.....	42

V.	DIAGNOSTIC DE LA CARENCE EN FER.....	49
	Définition de l'anémie.....	49
	Erythropoïèse dans la carence en fer.....	55
	Estimation de la réserve de fer.....	56
	Estimation de l'état nutritionnel ferrique ^a d'une population.....	61
VI.	PREVENTION DE LA CARENCE EN FER.....	65
	Supplémentation en fer.....	65
	Enrichissement en fer.....	75
VII.	TRAITEMENT DE LA CARENCE EN FER.....	87
	Choix du traitement.....	87
	Réponse de la moelle osseuse.....	89
	Taux d'absorption pendant le traitement.....	91
	Choix d'un composé de fer à prise orale.....	92
	Traitement parentéral.....	97
VIII.	RESUME.....	100
IX.	BIBLIOGRAPHIE	103

^aNote de traducteur: l'adjectif ferrique sera employé à propos de l'état nutritionnel et signifiera "qui a trait au fer, qui concerne le fer et ses réserves": on n'implique pas ici le sens chimique ferrique (trivalent) opposé à ferreux (bivalent).

I.

INTRODUCTION

Bien que la quantité de fer contenue, même dans le régime le plus inadéquat, dépasse considérablement les besoins nutritionnels de l'homme, la carence en fer reste la carence nutritionnelle la plus communément observée. Alors qu'elle atteint sa plus haute prévalence et sévérité dans les pays en voie de développement, elle se voit fréquemment aussi dans les pays développés.

L'explication de ce paradoxe tient à la biodisponibilité médiocre d'une grande partie du fer présent dans les régimes actuels. Notre système digestif est bien adapté à l'absorption du fer hémique de la viande, de la volaille et du poisson^{80,190,193}; c'est le fer du riz, du blé, du maïs et d'autres aliments de base d'origine végétale qui est si mal absorbé¹⁹⁰; et une grande partie de la carence en fer dans le monde peut être mise sur le compte de la quasi disparition de la viande du régime d'une grande partie de la population du monde. La raison pour laquelle l'homme peut absorber si bien l'hème des produits carnés, et si mal le fer non hémique des grains, n'est pas comprise, mais peut être liée, au moins en partie au fait que ce n'est qu'assez récemment, en termes d'évolution, que l'homme a abandonné sa vie de chasse et cueillette pour une existence agricole plus sédentaire⁷⁰.

La prévalence de la carence en fer dans une population quelconque est fonction de la biodisponibilité du fer dans le régime de tous les jours; mais l'existence de différences individuelles du besoin en fer, détermine de façon prédominante quels membres d'une population seront affectés. A ce propos, le nourrisson et l'enfant sont exposés à un risque spécial, vu l'augmentation des besoins, liée à la croissance rapide⁹². De plus, les femmes ont un besoin de fer plus élevé que celui des hommes à cause des exigences

supplémentaires imposées par reproduction - menstruation, grossesse et lactation. La prévalence et la sévérité de la carence en fer sont donc beaucoup plus considérables chez la femme pendant la période de reproduction que chez l'homme.

Le Comité Consultatif International sur les anémies nutritionnelles (INACG) a déjà rédigé un guide pour l'éradication de la carence en fer, en 1967¹⁶⁶. Dans une publication ultérieure, l'INACG a concentré son attention sur les problèmes spéciaux liés à la carence en fer chez le nourrisson et l'enfant^{92,167}. Le but de la présente monographie est de mettre à jour les connaissances liées à la nutrition ferrique des femmes, en insistant particulièrement sur les besoins de la grossesse et de l'allaitement. Afin de placer ces besoins dans leur cadre général, on présentera un résumé des conceptions actuelles concernant les échanges externes de fer, résumé qui contient les faits essentiels à connaître pour l'organisation des programmes de prévention ou de traitement de la carence en fer.

II.

COMPARTIMENTS DU FER DANS LE CORPS

Le fer est essentiel à la vie. Comme constituant de l'hème il est présent dans l'hémoglobine, la myoglobine et une variété d'enzymes. De plus, il y a un nombre d'enzymes qui contiennent du fer mais pas d'hème. Ces divers composés soutiennent de nombreuses fonctions vitales; il faut les distinguer du fer de réserve qui est toujours présent lorsqu'il y a assez de fer dans le corps pour permettre la synthèse de quantités nécessaires des composés fonctionnels. Cette réserve de fer est métaboliquement inerte, étant séquestrée à l'intérieur des molécules d'une protéine spécialisée de forme sphérique, la ferritine. Le fer de la ferritine est aisément disponible pour l'incorporation dans les composés fonctionnels, comme les enzymes contenant du fer ou l'hémoglobine. La plupart des tissus ne contiennent normalement que de petites quantités de fer de réserve, mais les hépatocytes et les éléments du système réticulo - endothélial des divers organes contiennent des quantités plus considérables: la majorité des réserves de fer du corps. Quand la quantité de ferritine augmente dans une cellule, une partie forme des agrégats, voire des complexes insolubles qu'on peut voir en microscopie ordinaire et qui se colorent en bleu par le ferrocyanure de potassium. Ces agrégats visibles et insolubles de fer de réserve sont connus sous le nom d'hémosidérine.

Les quantités de fer présentes dans ces divers composés du fer chez une femme de 55 kgs. sont présentées au tableau I.

Il est apparent que la plus grosse partie, de loin, se trouve sous forme d'hémoglobine, et le circuit métabolique majeur du fer dans l'organisme est celui des globules rouges. Ce circuit est à peu près un circuit fermé, la plus grosse partie du fer libéré de l'hémoglobine des globules rouges âgés

est utilisée à nouveau par la lignée érythroïde de la moelle par la production de globules rouges neufs.

L'importance des réserves de fer du corps est très variable et reflète le bilan du fer pendant une période prolongée.

Chez l'homme aux réserves bien fournies, le fer atteint 1.000 mg. au début de l'âge adulte, alors que chez la femme consommant un régime de type occidental bien équilibré, les réserves sont de l'ordre de 300 mg.³⁷ Ce chiffre, plus bas chez la femme, indique un équilibre plus précaire entre la quantité de fer qui peut être absorbée et les besoins physiologiques accrus.

Ce point souligne le fait que lorsque l'état nutritionnel ferrique est moins qu'optimal, c'est le fer de réserve qui s'épuise le premier. Pour cette raison, la femme adulte manque souvent totalement de réserves, surtout dans les pays en voie de développement⁶².

TABLEAU I

COMPOSES DU FER CHEZ UNE FEMME DE 55 kgs.
(approximativement)

Composés fonctionnels	Hémoglobine	1700 mg
	Myoglobine	222 mg
	Enzymes contenant de l'hème	50 mg
	Enzymes ne contenant pas d'hème	55 mg
	Transferrine	<u>3 mg</u>
		2030 mg
Composés de réserve	Ferritine	200 mg
	Hémosidérine	<u>70 mg</u>
	TOTAL	2300 mg

III.

ECHANGES EXTERNES DU FER

Pertes de fer: Pour que la nutrition ferrique puisse se maintenir, les quantités absorbées du régime doivent au moins compenser les pertes journalières moyennes du corps. Chez la femme normale, ces pertes peuvent être divisées entre excrétion de fer obligatoire de base et pertes supplémentaires liées à la menstruation, la grossesse et la lactation.

Pertes de fer basales: Les pertes journalières basales de fer proviennent de deux sources: la desquamation des cellules de surface, avec leur faible quantité de fer fonctionnel et de réserve, de la peau, des tractus gastro-intestinal et urinaire et les pertes de sang gastro-intestinales minimes qui se voient même chez des individus sains. Il existe aussi des concentrations très basses de fer extracellulaire dans la sueur, la bile et l'urine. Chez l'homme normal, la perte journalière est inférieure à 0.1 mg. dans l'urine, 0.2 - 0.3 mg. de la peau et 0.6 mg. dans les fèces¹²⁷; à peine 0.14 mg. par jour, provient de la bile et des cellules épithéliales desquamées: le contenu en hémoglobine des globules rouges fait qu'une perte de sang est beaucoup plus importante pour la nutrition ferrique que la desquamation épithéliale. Il est clair que toute augmentation des pertes de sang aura un effet profond sur le bilan ferrique. Par contre, il n'y a pas de pertes de fer importantes au niveau de la peau et les pertes cutanées de fer n'augmentent pas dans les climats chauds et humides avec sudation excessive¹²⁷. Les pertes totales de fer s'élèvent à 0.9 - 1.0 mg. par jour (12 - 14 mg/kg/jour).

Du fait de la surface corporelle plus faible, les pertes chez la femme sont probablement un peu plus faibles sans doute aux environs de 0.7 à 0.8 mg/jour.

Menstruation: On a estimé les pertes sanguines menstruelles chez deux importants groupes de femmes: un en Suède¹⁴⁰, l'autre en Grande Bretagne⁶³.

Les suédoises furent prises au hasard à partir de la population générale. Dans les deux études les résultats furent très similaires, avec des pertes mensuelles médianes de 30 cc et de 26.5 cc respectivement (fig. 1). Ceci équivaut à 12.15 mg. de fer - on peut l'exprimer comme une perte journalière, 0.4 - 0.5 mg/jour.

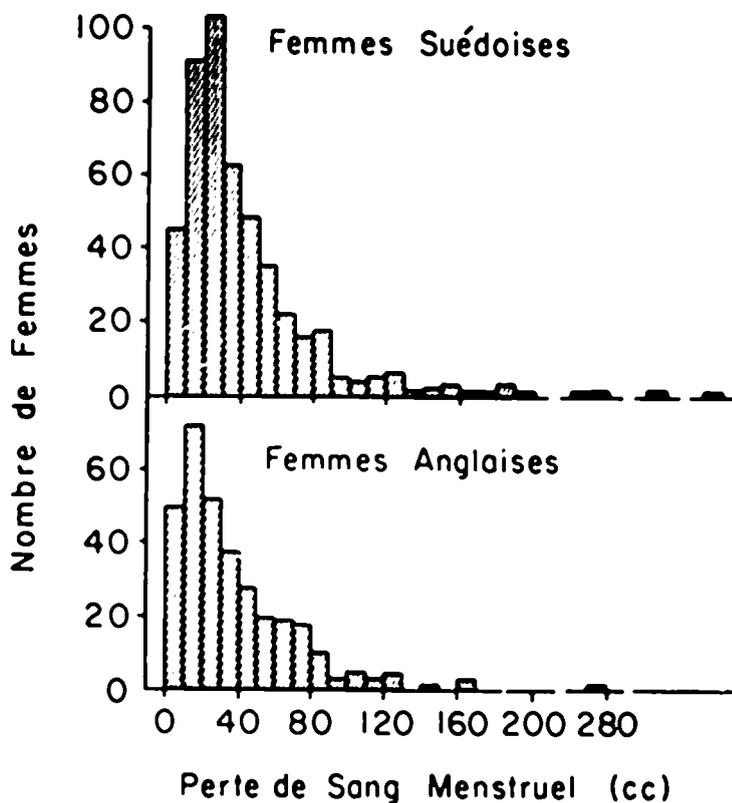


FIGURE 1

Distribution de fréquences de la perte de sang menstruel chez deux groupes de femmes. Le graphique supérieur montre les résultats chez 476 Suédoises (Données de Hallberg et al.¹⁴⁰); le graphique inférieur montre les résultats chez 328 Anglaises (Données de Cole et al.⁶³) (d'après Goltner¹²⁶). Extrait, avec permission, de *Iron Metabolism in Man*.³⁷

Dans les deux études, la distribution des pertes menstruelles s'étala vers la droite, 10% des femmes ayant des pertes supérieures à 80 cc. Ceci équivaut à plus d'un milligramme de fer par jour et est donc supérieur à toutes les pertes d'autres sources. Une observation d'intérêt pratique est que les estimations personnelles sur la quantité de sang perdue, peuvent être trompeuses²²¹ et 40% des femmes d'une étude, qui perdaient plus de 80 cc par période, ignoraient que leur règles fussent excessives¹⁴⁰.

Alors qu'il y a des variations individuelles considérables dans les quantités perdues par les règles, il y a étonnamment peu de variation d'une période à l'autre chez la même femme¹⁶⁴.

Il semble bien qu'il existe des facteurs héréditaires importants qui déterminent la perte de sang menstruelle²⁵⁴. On a aussi montré des corrélations positives avec la parité et la taille du corps. Ce n'est que lorsque la quantité perdue est très élevée (200 cc ou plus) qu'il faut suspecter des anomalies endométriales ou des fibromes²⁵⁴. Les pratiques contraceptives modernes peuvent aussi modifier les pertes sanguines menstruelles de manière significative. Ainsi la perte sanguine menstruelle est réduite à 12.5 mg. Chez les sujets prenant les contraceptifs oraux combinés^{63,144} mais augmente vers une moyenne de plus de 50 cc chez celles qui utilisent un dispositif intra-utérin^{63,128,228} (fig. 2).

Malheureusement, "la pilule" est prise plus fréquemment en pays développé, où le bilan du fer est beaucoup moins précaire que dans beaucoup de pays en voie de développement, où les dispositifs intra-utérins sont plus fréquemment utilisés. Ces divers points sont présentés parce qu'ils suggèrent la nécessité d'obtenir des données comparables à celles relevées en Suède et au Royaume Uni, dans d'autres groupes de populations et en particulier parmi ceux dont l'équilibre du fer est particulièrement précaire.

Sur la base des observations faites parmi des Suédoises normales, Hallberg et al. construisirent un graphique présentant les besoins probables de cette population (fig. 3). Dans ses calculs, Hallberg avait supposé que les pertes obligatoires de base s'élèvent à 0.8 mg/jour (14 mg (kg. chez une femme de 55 kgs.)).

De ce graphique on peut prédire que 50% des femmes habituellement réglées se maintiendraient en état nutritionnel ferrique adéquat si elles absorbaient 1.4 mg. par jour (0.8 + 0.6 mg), mais pour assurer que 90% de cette population conserve son équilibre du fer, l'apport requis atteindrait 2.2 mg/jour (0.8 mg + 1.4 mg).

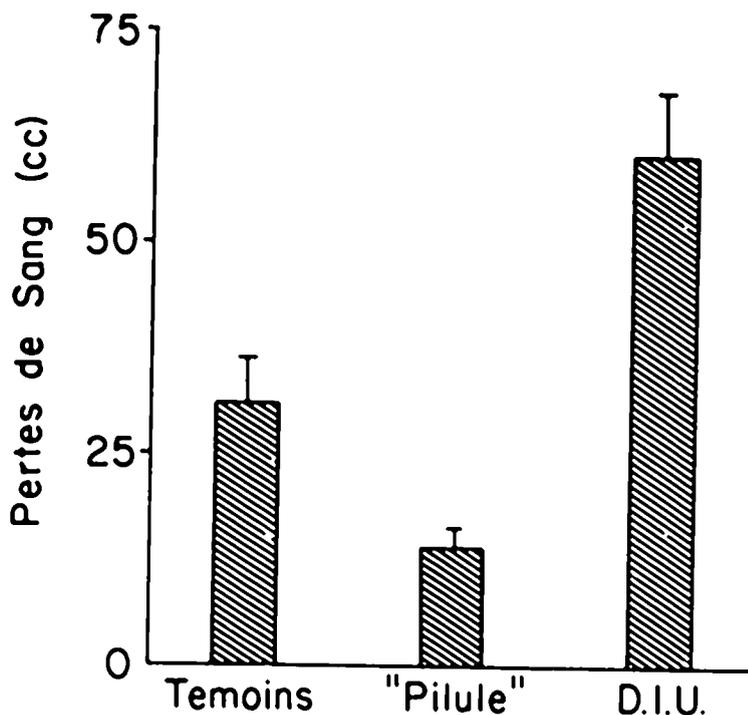
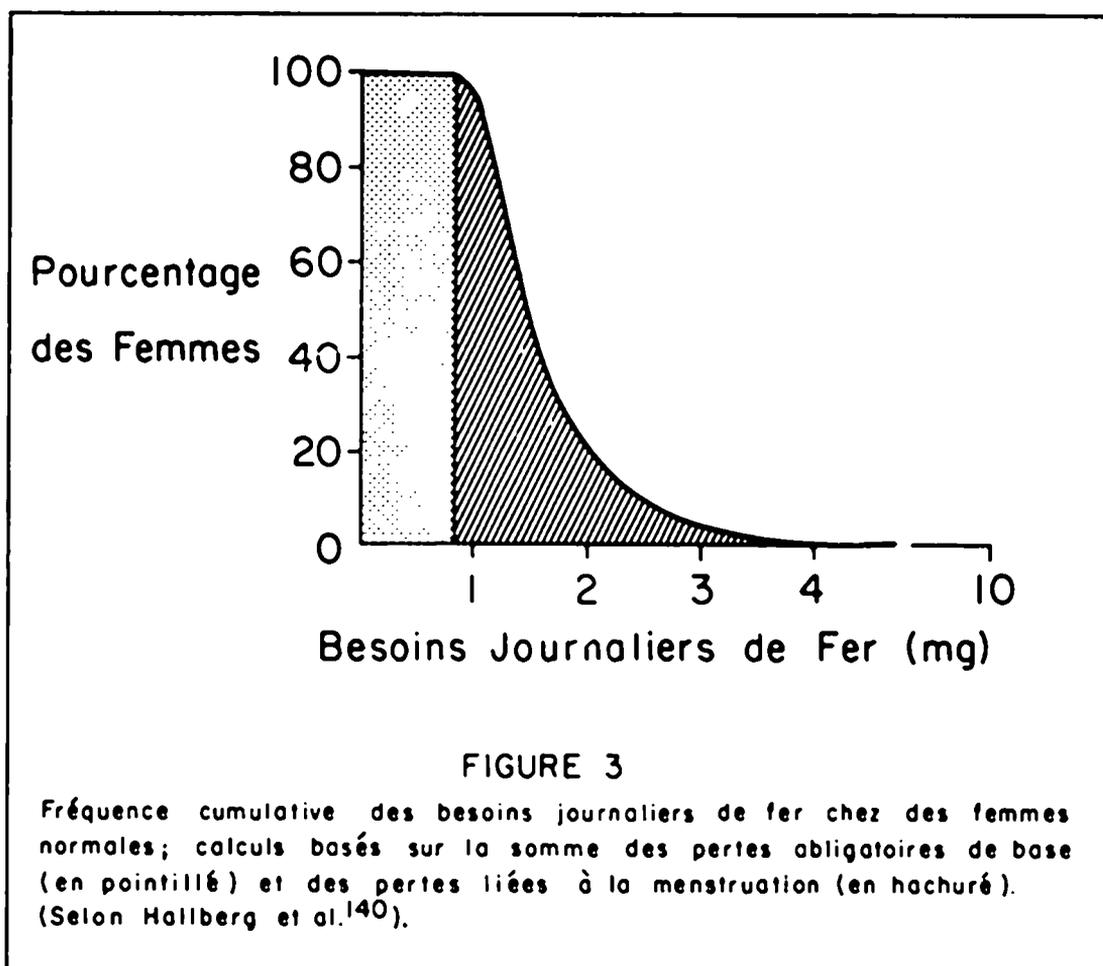


FIGURE 2

Perte de sang menstruelle moyenne (\pm Ecart type) parmi 3 groupes de femmes. Le groupe témoin est constitué de femmes normales; le groupe "pilule" de femmes normales prenant des contraceptifs oraux du type combiné; et le groupe D.I.U. (Dispositifs Intra-utérins) de femmes utilisant ces dispositifs (Données de Hallberg et al.¹⁴⁰, Nilsson et Sölvell,²²⁸ Cole et al.⁶³ et Gillebaud et al.¹²⁸).

Grossesse: Bien que la grossesse s'associe à un arrêt temporaire de la menstruation, le coût total en termes de bilan du fer est plus élevé que celui d'une période de même

durée sans grossesse. Les besoins totaux de fer d'une femme de 55 kg. s'élèvent à plus de 1000 mg³¹⁷, mais le coût net de la grossesse, en termes de bilan du fer à long terme, est moindre, vu qu'une partie importante de l'accroissement des besoins est destinée à l'expansion de la masse globulaire maternelle, dont la plus grande partie du fer retournera aux réserves après la grossesse (tableau II).



Si la demande de fer était étalée de manière égale tout au long de la grossesse, l'organisme pourrait y répondre en

augmentant la vitesse d'absorption, mais en fait, les besoins en fer sont fort différents de l'un à l'autre des trois trimestres de la grossesse. Avant le premier trimestre, les besoins en fer sont réduits, vu qu'il n'y a pas de pertes de sang menstruelles et que la quantité de fer transférée au foetus est minime.

TABLEAU II

PERTES DE FER PENDANT LA GROSSESSE CHEZ UNE FEMME DE 55 kgs.
BIEN POURVUE EN FER.

	Quantités de fer (mg)
<u>Pertes brutes</u>	
Foetus	280
Cordon ombilical et placenta	90
Perte de sang maternelle	150
Pertes obligatoires de l'intestin, etc. pendant la grossesse	230
Expansion de la masse globulaire maternelle	<u>450</u>
Total Brut	1200
 <u>Pertes nettes</u>	
Contraction de la masse globulaire maternelle après l'accouchement (à défalquer)	- <u>450</u> 750

A partir du début du deuxième trimestre, il y a une expansion majeure de la masse globulaire maternelle, expansion qui continue bien avant dans le troisième trimestre. Lorsque l'apport de fer n'est pas limité, cette augmentation de la masse globulaire finit par atteindre 35% 203,205,242,252.

Exprimés en termes de besoins en fer, ces changements constituent à peu près l'équivalent de 450 mg. de fer. La mesure dans laquelle le besoin d'expansion de la masse globulaire maternelle est satisfait, dépend de l'apport de fer. Dans une étude, par exemple, l'augmentation moyenne du fer hémoglobinique total fut de 570 mg. chez un groupe de

femmes ayant bénéficié d'une supplémentation adéquate en fer, contre 262 mg. chez un groupe de femmes qui n'avait pris aucun supplément avant la grossesse⁹⁴. Le fait que la masse des globules rouges augmente à un moment où les besoins d'oxygène du foetus sont encore modestes, suggère que l'expansion provient, au moins en partie, d'une augmentation généralisée de la consommation maternelle d'oxygène¹¹⁸, comme on le voit dans l'hyperthyroïdie.

En dépit de l'augmentation considérable de la masse globulaire qui se voit chez les femmes bien pourvues en fer, le taux d'hémoglobine tend à diminuer pendant le deuxième trimestre, en moyenne, d'1 g. par 100 cc⁹⁴. Cette "anémie physiologique" peut être rattachée au fait que l'augmentation du volume plasmatique dépasse celle de la masse globulaire, et il en résulte une certaine hémodilution.

Les besoins du foetus en croissance, du cordon ombilical et du placenta sont particulièrement élevés pendant la deuxième moitié de la grossesse, vu que plus des trois-quarts de la croissance foetale ont lieu durant cette période. Le tableau III exprime quantitativement les besoins en fer approximatifs. Lorsqu'on met ces besoins variés en relation avec les besoins liés à l'expansion de la masse globulaire (environ 300 mg. pendant le deuxième trimestre et 150 mg. pendant le troisième trimestre²⁴²), il est possible de calculer quelles quantités journalières moyennes sont nécessaires pendant chacun des trois trimestres pour que l'état nutritionnel ferrique reste idéal:

TABLEAU III

BESOINS EN FER DU CONCEPTUS PAR TRIMESTRE

	Foetus	Cordon et Placenta	Total
Premier trimestre	25 mg	7 mg	32 mg
Deuxième trimestre	85 mg	30 mg	115 mg
Troisième trimestre	<u>170 mg</u>	<u>53 mg</u>	<u>223 mg</u>
Total	280 mg	90 mg	370 mg

Premier trimestre:

Environ 1 mg/jour pertes basales (0.8 mg/j.)
+ besoins minimes pour le foetus et
globules rouges (30 à 40mg)

Deuxième trimestre:

Environ 5 mg/jour pertes basales (0.8 mg/j)
+ besoins pour les globules
rouges (300 mg) et le conceptus:
le foetus et le placenta (115 mg)

Troisième trimestre:

Environ 5 mg/jour pertes basales (0.8 mg/j.)
+ besoins pour les globules
rouges (150 mg) et le conceptus (223 mg)

La figure 4 présente un diagramme idéalisé illustrant ces besoins. Les quantités journalières de fer exigées pendant les deuxième et troisième trimestres sont plus élevées qu'il n'est possible à l'organisme d'absorber à partir d'un régime (Voir section ultérieure). Cependant, si la mère commence la grossesse avec de bonnes réserves de fer dans les tissus, la première demande liée à la grossesse, c'est-à-dire, l'augmentation de la masse globulaire maternelle, laquelle commence à la fin du premier trimestre, peut être satisfaite, au moins en partie. Si la mère n'a pas de réserves où puiser, et si son régime ne comporte pas un supplément de fer, elle perdra progressivement du fer pendant la grossesse, vu que les besoins du foetus ont priorité sur ceux de la mère. Dans ce sens, le foetus se comporte comme un parasite et on a accumulé, à ce jour, beaucoup d'arguments suggérant que le capital fer du nouveau né n'est pas normalement affecté par l'état nutritionnel ferrique de la mère^{178,188,210,224,249,269,315}. En même temps il est probable que l'apport de fer au foetus peut être compromis, probablement par insuffisance placentaire, lorsqu'il y a carence maternelle sévère en fer^{210,269}.

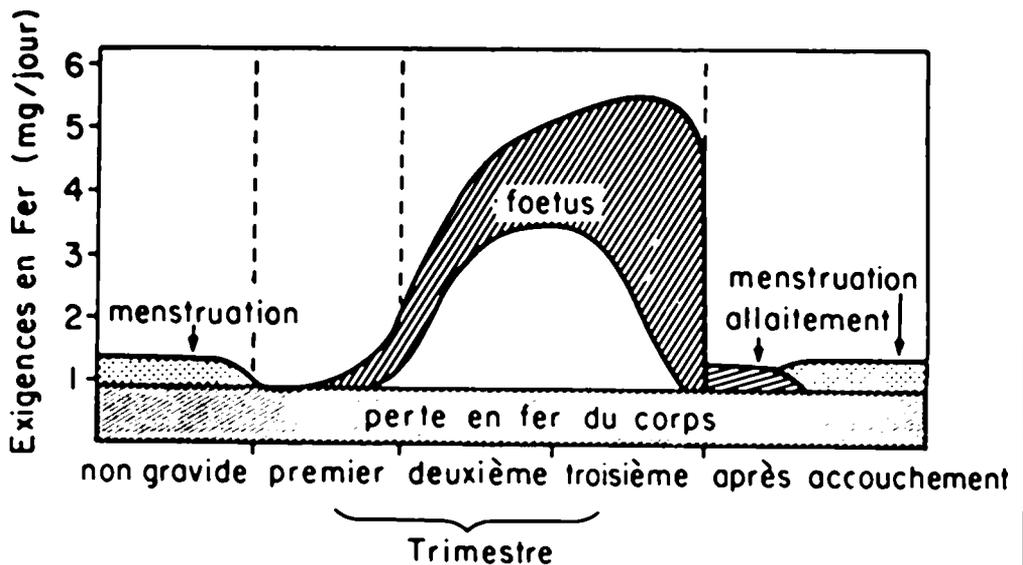


FIGURE 4

Exigences quotidiennes en fer pendant la grossesse. Ces exigences sont requises pour satisfaire aux besoins normaux du corps et pour fournir le fer nécessaire à la masse croissante de globules rouges, au foetus et à l'allaitement qui suit l'accouchement. (Tiré de *Iron Metabolism in Man* 37 avec permission).

Aux besoins en fer du foetus et du placenta, qui doivent être considérés comme des pertes vraies, il faut ajouter le fer perdu sous forme de sang au moment de l'accouchement, et comme lochies, plus tard, pendant la période post-partum (pertes vaginales sanglantes après l'accouchement). Si la quantité de fer moyenne perdue de cette manière s'élève à 150 mg., il y a des variations individuelles considérables et la perte peut encore être modifiée par des procédures telles que l'épisiotomie. Le reste du fer utilisé pour l'expansion de la masse globulaire pendant la grossesse se retrouve aux réserves après l'accouchement, et ne doit donc pas figurer au bilan du fer. Le coût net de la grossesse par delà les besoins de base est donc d'environ 500 mg (tableau II).

Il faut cependant noter que le calcul de ces besoins se base sur des études faites en Europe et en Amérique du Nord. Dans la plupart des pays en voie de développement, le poids corporelle est d'environ 20% moindre que les 55 kgs. qui ont été pris comme moyenne dans ces études. Il en résulte que pour un poids corporel moindre, le contenu en fer est également plus faible, et il est raisonnable, de supposer que le supplément des besoins en fer imposé par la grossesse est proportionnellement plus bas. Cependant, vu que les ingesta, et en particulier le fer ingéré, se trouvent en général réduits dans la même mesure, les conclusions générales concernant le besoin de fer additionnel restent applicables.

Lactation: après l'accouchement, il existe un intervalle d'un nombre variable de semaines avant que ne reprenne la menstruation, mais cette épargne en ce qui concerne le bilan du fer, est souvent effacée en partie, par l'allaitement. La teneur en fer du lait maternel est faible²⁹³, décroissant de 0.5 mg/litre pendant le premier mois vers 0.3 mg/litre entre 4 et 6 mois d'âge^{267,197}. La perte journalière moyenne de fer imposée à la mère par l'allaitement est donc faible également, les chiffres correspondant à 1, 2 et 3 mois s'élevant approximativement à 0.1 mg., 0.28 mg. et 0.27 mg respectivement²⁹⁷. Alors que l'allaitement ne représente pas habituellement une perte de fer significative, il peut l'être dans les pays en voie de développement où l'allaitement se poursuit longtemps après le retour des règles. Pour exprimer la relation en termes de kilocalories, le lait humain contient moins de 1 mg. de fer par 1000 kcal., alors que le régime moyen des pays développés en contient environ 6 mg/1000 kcal³²³. Cependant, le faible contenu en fer du lait maternel est compensé par le fait qu'il est hautement biodisponible au nourrisson²⁵⁶.

Pertes de sang pathologiques: Les pertes de base chez la femme peuvent être affectées par un grand nombre de conditions pathologiques, dont les plus importantes sont celles liées à une augmentation de pertes de sang par le tractus gastro-intestinal. Dans ce contexte, les pertes de sang liées à l'infestation par l'ankylostome est de loin la plus importante, et, sa prévalence dans certaines communautés peut être suffisamment élevée pour représenter un facteur épidémiologique significatif affectant le bilan du fer^{114,217}. Les pertes journalières de sang sont directement liées à la charge parasitaire: de 0,02 à 0,10 cc par jour par ver, pour

Necator americanus; et environ 2,4 cc/jour, seront ainsi perdus tous les jours lorsque l'infestation est suffisamment sévère pour produire 1000 oeufs par gramme de selles^{195,250}. L'infestation par l'autre variété: *Ancylostoma duodenale*, cause des pertes proportionnellement plus graves: 0,15 à 0,25 cc/ver mais le parasite est plus rare²⁵⁰. Les effets délétères d'une charge quelconque d'ankylostomes sur le bilan du fer seraient plus sérieux chez la femme adulte que chez l'homme, vu les pertes physiologiques existant chez la femme. En même temps, il faut insister sur le fait qu'une perte de sang par l'intestin n'est qu'un des facteurs responsables de la carence en fer dans les régions où l'infestation par les ankylostomes est fréquente. Chez la plupart des individus des régions endémiques, le nombre de vers est faible et d'autres facteurs comme une consommation faible de fer absorbable, contribuent à la prévalence élevée de l'anémie. En plus de l'ankylostomiase, l'infestation par "*Schistosoma Mansoni*" a été accusée de produire des pertes sanguines fécales importantes¹¹³.

D'autres causes de saignement gastro-intestinal ont une importance plus clinique qu'épidémiologique. Un saignement gastro-intestinal peut se produire à tout endroit du tractus gastro-intestinal; et alors qu'un saignement hémorroïdaire échappe rarement à l'attention du patient, un saignement situé à la portion proximale du tube digestif peut ne pas être remarqué. Pour que les selles soient colorées en noir (méléna) il ne faut pas moins d'un décilitre de sang, alors que la perte continue de quelques centimètres cubes chaque jour amènera un épuisement des réserves de fer sans être remarquée. Le saignement gastro-intestinal peut aussi être intermittent; et des tests négatifs pour le sang occulte dans les selles n'éliminent pas la possibilité d'une lésion. Dans une étude de 378 patients, le saignement s'avéra dû aux hémorroïdes chez 17% des sujets, aux salicylates dans 13%, à une hernie hiatale dans 12%, une ulcération peptique dans 12%, une diverticulose dans 7%, un néoplasme dans 3%, une colite ulcérationnelle dans 3% et causes diverses dans 6%²⁴.

Dans 27% on ne put découvrir le lieu du saignement et ce groupe fut suivi pendant 21 ans. La plupart de ces sujets resta en bonne santé, bien que, chez nombre d'entre eux le saignement continuât. Dans certains cas, la cause du saignement finit par être élucidée, l'ingestion d'aspirine

étant l'explication la plus commune^{15,24,81}. L'aspirine augmente régulièrement de 4 fois les pertes de sang à partir du tube digestif de sorte à causer une perte de 2 cc par jour^{10,18} et des fortes doses peuvent amener des pertes de plus de 5 cc. par jour²⁶². Les salicylates accélèrent l'exfoliation de la muqueuse gastrique et peuvent produire une gastrite érosive ou hémorragique²⁸⁷. De plus, ils inhibent l'agrégation des plaquettes et prolongent le temps de saignement. Alors que l'aspirine est le responsable le plus fréquent, ce n'est pas le seul médicament qui cause des saignements gastro-intestinaux. La phénybutazone, l'indométhacine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdes ont des effets similaires et les corticostéroïdes peuvent causer ou aggraver une ulcération peptique. Et la thérapie anticoagulante augmentera naturellement les pertes de sang de toute lésion préexistante.

Des pertes pathologiques s'observent aussi à partir du tractus génito-urinaire, la cause la plus fréquente étant les fibromes utérins, qui sont présents chez environ 40% des femmes qui perdent plus de 200 cc par mois²⁵⁴. Un saignement du tractus urinaire est rarement important, du point de vue du bilan du fer, vu que la présence de petites quantités de sang dans l'urine ne passe pas inaperçue et conduit à solliciter un avis médical. Une cause rare de pertes de fer importantes par l'urine est l'hémolyse intravasculaire: l'hémoglobinurie nocturne paroxystique peut entraîner une perte journalière de 10 à 15 mg. de fer sous forme d'hémosidérine¹⁴⁸.

Des "dons de sang" fréquents peuvent amener une déficience en fer chez la femme à moins qu'on n'administre un supplément de fer. Dans des cas obscurs d'anémie il faut se souvenir de la possibilité de saignement provoqués par le sujet lui-même²².

Le sujet est habituellement une femme appartenant à une des professions paramédicales, et un examen approfondi n'a pas pu établir la cause de la carence en fer. La confirmation du diagnostic peut être difficile ou même impossible^{16,22}, sans usage du compteur de radiations totales du corps¹⁵³. Une autre cause possible de carence en fer est la pratique régulière de l'hémodialyse, au cas où on laisse du sang dans le serpentin^{48,311}. Une cause rare est la sidérose pulmonaire idiopathique, condition au cours de laquelle des saignements

répétés dans les poumons y causent la séquestration de fer de sorte qu'on assiste au paradoxe d'une sidérose dans les poumons, alors que le reste du corps souffre de carence en fer.

Absorption du fer du régime

Trois facteurs déterminent la quantité de fer absorbée du régime: le comportement de la muqueuse intestinale, la quantité de fer ingerée et sa biodisponibilité.

Comportement de la muqueuse: Tout le fer disponible dans la lumière de l'intestin n'est pas nécessairement fixé par les cellules muqueuses. Le comportement de ces dernières est lié au contenu du fer dans le corps, de sorte que le pourcentage d'absorption augmente à mesure que le fer contenu dans le corps diminue^{20,60,74,152,186,300}. Chez les hommes, ce mécanisme homéostatique amène un déclin du taux d'accumulation du fer dans le corps lorsque l'âge adulte arrive et que cessent les besoins de croissance. L'Américain moyen de sexe masculin avec sa réserve corporelle de 1000 mg environ ne doit absorber que 6% des 15 à 20 mg. de fer de son régime journalier pour maintenir son fer corporel à un niveau stable³⁷.

Par contre, l'Américaine, qui a des réserves d'environ 300 mg. doit absorber environ 12% des quelque 12 mg. de fer présents dans la quantité de nourriture plus faible qu'elle consomme pour subvenir à ses besoins²²⁰. Ce n'est que lorsque ses besoins en fer diminuent au niveau des sujets du sexe masculin, après la ménopause, que les réserves de fer de la femme augmenteront et que le taux d'absorption diminuera.

Chez l'individu atteint de carence en fer, la muqueuse intestinale est réglée pour absorber de grandes quantités de fer, mais ceci n'est apparent que lorsqu'on administre des sels de fer solubles, vu que la faible biodisponibilité de la plus grande partie du fer de l'alimentation américaine moyenne empêche l'absorption d'un pourcentage élevé. La limite supérieure d'absorption du fer alimentaire par l'individu carencé en fer, prenant un "bon" régime moyen serait de 4 à 5 mg par jour, mais les chiffres sont plus bas dans le plupart des pays en voie de développement, vu que la biodisponibilité du fer non hémique est encore moins satisfaisante²¹⁹.

Contenu en fer: le contenu en fer des aliments peut s'obtenir dans les tables alimentaires, mais il faut garder à l'esprit que si on mesure le contenu en fer des régimes, on obtient souvent près du double du niveau enregistré dans les tables¹⁶⁵. Une grande partie du fer additionnel est d'origine extrinsèque, sous forme de poussière, ou provenant de l'emballage ou des ustensiles de cuisine. Alors que le fer provenant des poussières présente une biodisponibilité très faible^{96,138}, le fer provenant des casseroles et poêles peut ajouter des quantités considérables au fer absorbable ingéré, spécialement lorsque le pH des aliments cuits de cette manière est bas. De plus, les boîtes peuvent augmenter le contenu en fer des aliments conservés de plusieurs milligrammes⁵⁵. Ces points sont soulevés afin de souligner l'importance de l'analyse directe des aliments si on veut obtenir des chiffres correspondant à la réalité de l'ingestion de fer. Ceci est spécialement vrai dans les pays en voie de développement où les normes de production et préparation des aliments varient dans une large mesure. Cependant, grâce aux précautions prises actuellement pour la manipulation des aliments dans les pays occidentaux, on observe habituellement une concordance assez bonne entre les analyses chimiques et les estimations provenant des tables alimentaires^{20,220,324}. Les repas occidentaux typiques contiennent en général 6 mg de fer par 1000 kcal., avec très peu de variations^{291,323}. Le fer est si bien distribué parmi les aliments qu'il serait inutile d'essayer d'augmenter la prise de fer en choisissant les aliments.

Biodisponibilité du fer: Il est devenu de plus en plus clair, pendant les dernières années que les variations de biodisponibilité du fer sont beaucoup plus importantes pour la nutrition ferrique que le contenu en fer du régime. Le premier point important est la différence notable entre la biodisponibilité du fer hémique qui est aisément absorbé quelle que soit la composition du régime et le fer non hémique, qui a, en général, une biodisponibilité faible et est fortement affecté par les autres ingrédients du repas³²⁰. On avait autrefois, obtenu des renseignements sur la biodisponibilité relative de différents aliments, par l'usage d'aliments marqués de façon intrinsèque au radiofer. La différence considérable qu'on nota fut entre la faible biodisponibilité du fer dans les trois grandes variétés de grains alimentaires: riz, maïs et blé (1 à 7% d'absorption)

et l'absorption bien meilleure pour le fer du poisson et des viandes (12 à 20%) (Fig. 5)^{190,215}. L'absorption supérieure du fer hémique peut s'expliquer par le fait que l'hème est absorbée dans les cellules muqueuses sans modification et le fer qui s'y trouve n'est donc pas soumis aux effets des sécrétions gastro-intestinales et ligands provenant d'autres éléments du régime^{66,146,244,290}. L'importance de la teneur en hème des aliments est bien illustrée par une étude faite sur des soldats suédois pendant six semaines³⁰. Le régime moyen contenait 17,4 mg de fer, dont 16,4 mg était du fer non hémique et 1 mg du fer hémique. Seuls 5% du fer non hémique fut absorbé, contre 30% en fer hémique. Ceci signifie que, bien que le fer hémique ne constituât que 6% du total, il fournit 30% de la quantité absorbée.

Dans une autre étude, le repas contenait de la viande, des haricots noirs, du maïs et du riz¹⁹³. Son contenu total en fer s'élevait à 4,5 mg, dont 1,5 mg était sous forme hémique. Chez les sujets normaux, l'absorption moyenne totale atteignit 0,46 mg, dont 0,34 mg provenaient de l'hème, alors que seulement 0,12 mg provenaient de la fraction non hémique. La proportion du fer non hémique absorbé fut cependant nettement plus élevée chez les sujets carencés en fer, vu qu'il constitua 0,43 mg d'un total de 0,95 mg. Si ces études n'avaient qu'un mérite, ce serait de souligner le fait que le fer hémique, même lorsqu'il ne forme qu'une petite proportion du fer total de l'alimentation, a une signification nutritionnelle considérable.

Absorption du Fer de Différents Aliments

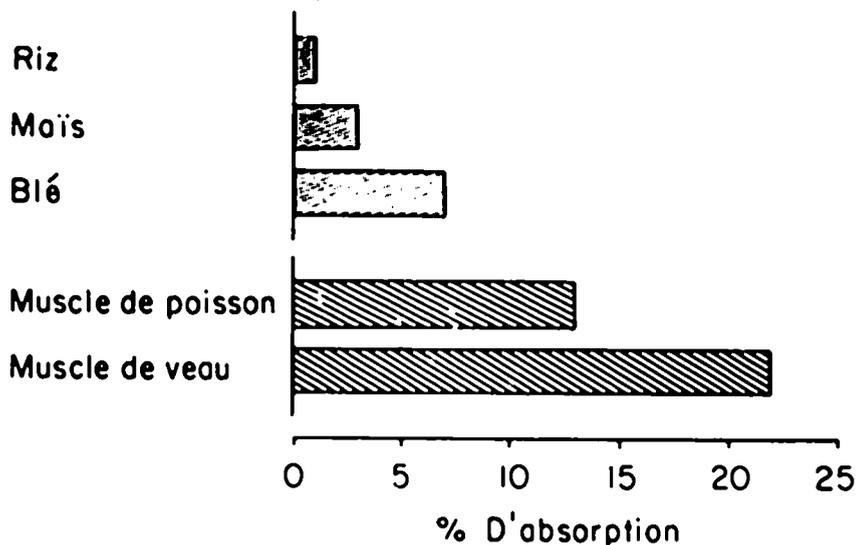


FIGURE 5

Moyennes géométriques de l'absorption du fer à partir de produits céréaliers et de la viande et du poisson par des paysans vénézuéliens. (Données de Martinez-Torres et Loyrisse.²¹⁵)

À la différence du fer hémique, la biodisponibilité du fer non hémique est variable, mais habituellement beaucoup plus basse. Comme il fut mentionné plus haut, c'est le cas des aliments de base courants: riz, maïs, blé, haricots noirs et grains de soja¹⁹⁰. Cependant, ces aliments sont rarement pris seuls; ils forment habituellement une partie d'un repas comportant plusieurs aliments et la composition du repas influence profondément le degré d'absorption du fer qu'il renferme. Pour comprendre ce phénomène, il est nécessaire de comprendre le concept de "pool commun" du fer non hémique dans le repas^{73,136}. On a montré que la plupart des formes de fer non hémique d'un repas, quelle que soit leur origine, entrent dans un "pool commun" pendant le processus de digestion et sont donc également susceptibles aux effets d'un nombre de facilitateurs ou inhibiteurs de l'absorption du fer. Ceci a rendu possible l'estimation totale du fer non hémique à partir de repas comportant aliments par la simple addition d'un traceur au radiofer au repas et par la mesure de son absorption.

Alors qu'un nombre de telles études a confirmé la validité du concept de "pool commun"^{30,32,33,100,192,258,259,260}, certaines exceptions ont été notées. L'absorption du fer contenu dans les composés de réserve, ferritine et hémossidérine, est beaucoup plus basse que celle du fer d'origine végétale. De plus, les composés de fer insolubles comme le pyrophosphate ferrique, l'orthophosphate ferrique^{75,100} et l'hydroxyde ferrique⁹⁶ sont mal absorbés, alors que l'oxyde ferrique n'est pas absorbé du tout. Ces observations ont une signification pratique, vu que de tels composés, sous forme de poussière, peuvent contaminer des aliments comme les céréales. Par conséquent, il n'est pas surprenant que certains rapports signalent la coexistence d'une carence en fer nutritionnelle, dans des alimentations où la teneur en fer a été mesurée et trouvée élevée^{4,271,283}.

Le rôle des facilitateurs et inhibiteurs de l'absorption du fer non hémique dans une alimentation variée est complexe, vu que la quantité absorbée est fonction d'un nombre d'interactions complexes¹²⁰. Ce qui est important sur ce plan sont les nombreux ligands d'origine extrinsèque et amenés par d'autres aliments, ainsi que les sécrétions intrinsèques produites dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal. Conrad⁶⁵ a fait remarquer que les effets de n'importe quel ligand sont déterminés par un grand nombre de variables: la concentration du ligand, son affinité avec les fers ferreux et ferrique, la propension à former des complexes dans les conditions physico-chimiques changeantes à l'intérieur de la lumière intestinale, la nature et la concentration d'autres ligands dans le repas, et, enfin, la mesure dans laquelle le complexe peut être absorbé par les cellules muqueuses. Les principaux facilitateurs du fer non hémique sont l'acide ascorbique^{29,45,96,100,258,259,260} et la viande^{76,163,192,194}. L'acide ascorbique n'est pas seulement un réducteur puissant, mais il lie aussi le fer en concentrations équimoléculaires pour former un complexe aisément absorbé. Son effet de facilitation sur l'absorption du fer est proportionnel à la dose (fig. 6)^{30,95,258}.

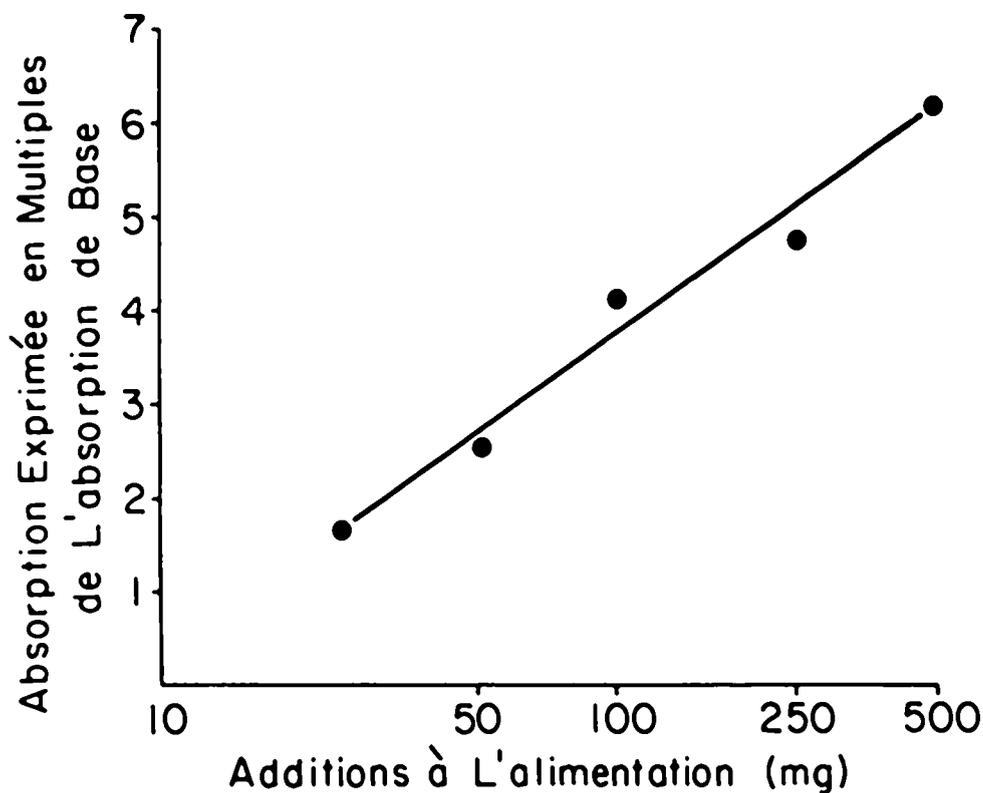


FIGURE 6

Effets de l'addition de quantités croissantes d'acide ascorbique sur l'absorption du fer non hémique de la nourriture.

L'effet de l'acide ascorbique sur l'absorption du fer non hémique a été testé dans un grand nombre de situations diététiques et dans chaque cas, on a pu montrer que cet effet était profond. Il joue un rôle particulièrement critique dans les régimes avec peu ou pas de viande. Considérant la valeur nutritive de ces alimentations du point de vue du fer, il est donc essentiel de connaître leur teneur en acide ascorbique. Le tableau IV présente la teneur en acide ascorbique de quelques aliments courants. Les effets de plusieurs de ces fruits et légumes sur l'absorption du fer non hémique ont été

mesurés de manière directe. Il s'agit du jus d'orange^{53,106}, du brocoli, du chou-fleur, des pommes de terre et des navets³⁹. D'autre part, le fer des épinards est mal absorbé ($\pm 1 - 2\%$) lorsque ce légume est pris seul, en dépit de son contenu en acide ascorbique^{39,190}. Ceci suggère que le fer doit y être enfermé dans un composé non absorbable, ou que l'épinard contient quelque inhibiteur puissant de l'absorption du fer. Les bénéfices potentiels des légumes riches en acide ascorbique furent récemment démontrés par Hallberg¹³³, qui compara deux régimes de légumes à contenu similaire en fer mais fort différents par leur teneur en acide ascorbique (fig. 7). Le taux élevé d'acide ascorbique dans le deuxième régime était dû à la présence de chou-fleur. L'acide ascorbique est le constituant des fruits et légumes qui a été le plus étudié sous l'angle de sa capacité à favoriser l'absorption du fer non hémique, mais ce n'est certainement pas le seul. Par exemple, le jus d'orange contient aussi de l'acide citrique, alors que la choucroute, qui contribue puissamment à l'absorption du fer¹³³, contient de l'acide lactique, donc on connaît le rôle favorable sur l'absorption du fer⁹⁵, en plus de son acide ascorbique, a aussi un pH bas; la solubilité des ions ferriques dépend en particulier du pH.

Dans une section précédente, il avait été mentionné que le fer hémique de la viande, de la volaille et du poisson est bien absorbé; mais la viande remplit un autre rôle important dans la nutrition ferrique; elle potentialise l'absorption du fer non hémique présent dans d'autres aliments (fig. 8). On ignore le mécanisme de cet effet, mais il pourrait être lié à la libération d'acides aminés et de polypeptides dans le début de l'intestin grêle et à la formation de complexes absorbables solubles avec le fer non hémique^{76,163,192,194}.

TABLEAU IV

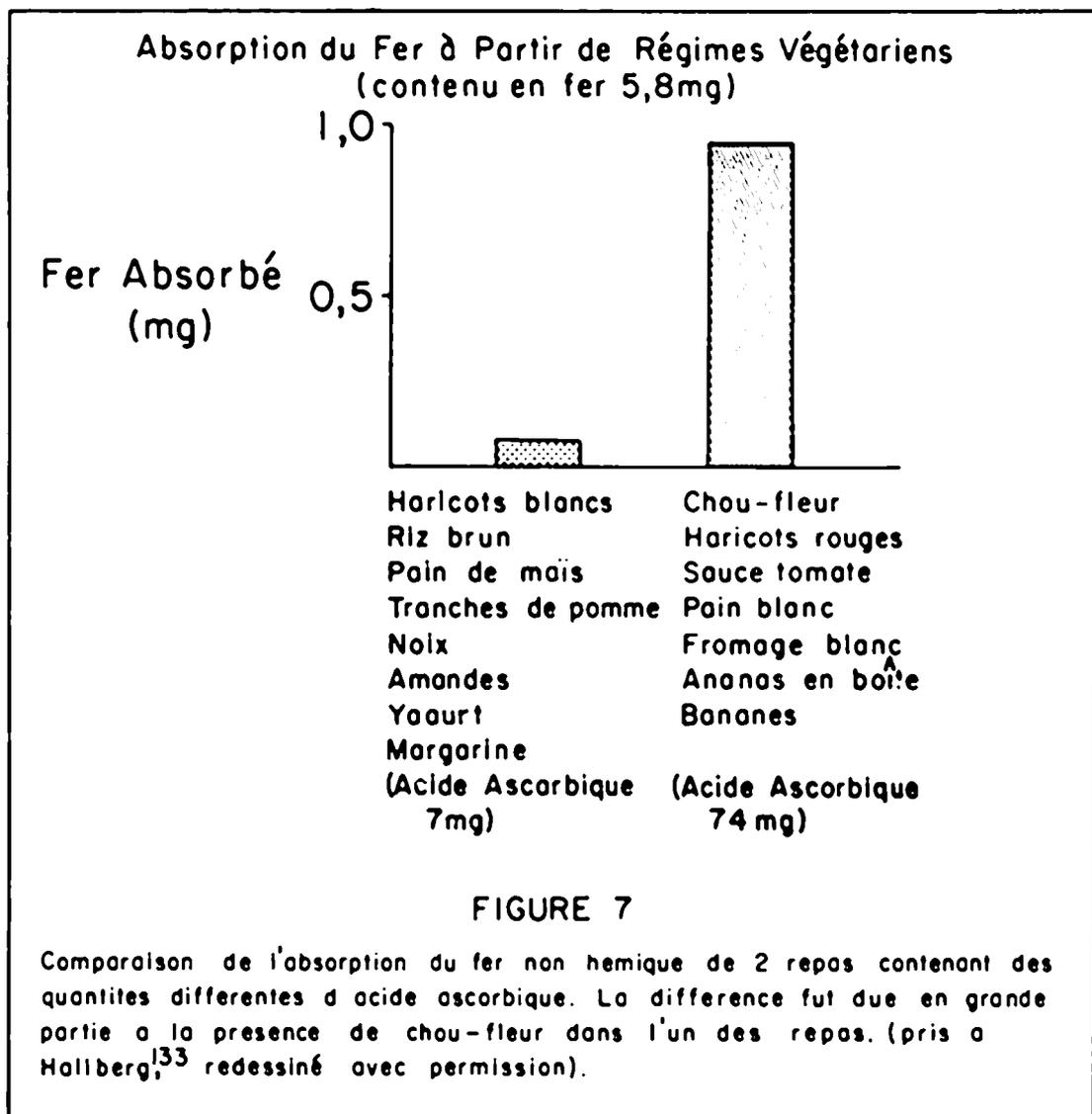
TENEUR APPROXIMATIVE EN ACIDE ASCORBIQUE
DE DIVERS FRUITS ET LEGUMES

(Données prises à Documenta Geigy¹⁰²
et à Paul et Southgate²³⁴).

		Teneur moyenne en Acide Ascorbique (mg/100 g)
<hr/>		
<u>Fruits:</u>	Goyaves - fraîches	200
	- en boîtes	180
	Citrons	80
	Oranges	50
	Ananas	25
<u>Légumes:</u>	Brocoli - bouilli	34
	Chou - cru	60
	- bouilli	15
	Chou-fleur - cru	60
	- bouilli	20
	Petits pois - crus	25
	- bouillis	15
	Pommes de terre nouvelles	
	- bouillies	18
	Patates douces - crues	25
	- bouillies	15
	Épinard - bouilli	25
	Tomates - crues	20
	Navets - crus	25
	- bouillis	17

Nombre d'inhibiteurs de l'absorption du fer ont été reconnus. Parmi eux figurent carbonates, oxalates, phosphates et phytates^{65,120,149,264}. De nombreuses alimentations contiennent de fortes quantités de l'une ou l'autre de ces substances et on a suggéré, sur la base d'études "in vitro," qu'elles forment des complexes de fer à poids moléculaire élevé et mal absorbés. Cependant, le degré d'inhibition de

l'absorption du fer par ces complexes est variable. Le phytate monoferrique, par exemple, qui est la forme principale de fer dans le blé, est aussi disponible pour absorption dans un repas contenant des aliments divers, que l'est le sulfate ferreux²⁰⁰, alors que le son de blé privé de son phytate, conserve la capacité d'inhiber l'absorption du fer non hémique²²³. De plus, la betterave a un contenu très élevé en acide oxalique, dont on a dit qu'il inhiberait l'absorption du fer, et cependant, le fer non hémique est bien absorbé lorsqu'il est pris en même temps que la betterave^{39,133}.



Absorption de Fer Non-Hémique d'un Repas de Maïs
(contenu en fer 5mg)

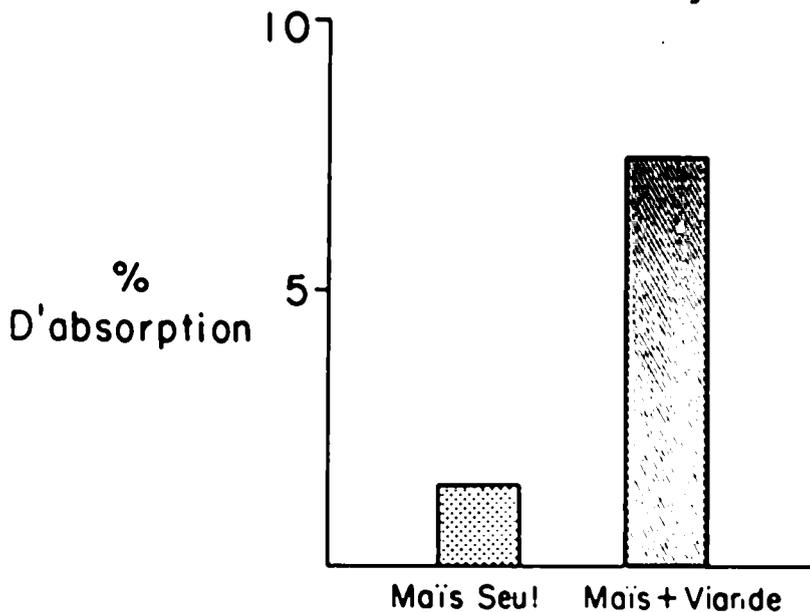


FIGURE 8

Absorption du fer non hémique d'un repas du maïs en absence et en présence de viande. (Données de Loyrisse et al.¹⁹²).

En même temps, il s'avère que certains composants d'une alimentation ont un effet inhibiteur intense sur l'absorption du fer. L'absorption du fer dans le pain baisse progressivement, à mesure que son contenu en son s'élève (fig. 9)²⁸. Dans une autre étude on trouva une corrélation négative entre l'absorption du fer et le volume des selles, et on a suggéré que la fibre végétale contiendrait un ou plusieurs facteurs ayant un effet inhibiteur sur l'absorption du fer non hémique²³². Lorsqu'on administre du thé noir en même temps

qu'une variété d'aliments, il y a réduction marquée de l'absorption du fer, ce qui serait dû à la formation de tannates de fer insolubles (fig. 10)^{100,101}. Cette observation pourrait bien avoir des implications pratiques sur l'état nutritionnel ferrique, vu qu'on prend du thé avec le repas dans diverses régions du monde. Un autre inhibiteur bien étudié de l'absorption du fer non hémique est le jaune d'oeuf. Celui-ci contient une phosphoprotéine qui lie fortement le fer¹³¹. D'autres inhibiteurs peuvent se révéler importants dans certaines situations. Par exemple, l'acide éthylènediamine tetra-acétique (EDTA) qu'on utilise comme conservateur des aliments cause une réduction d'absorption de 50% du fer non hémique à partir d'un repas américain typique lorsque le rapport molaire entre l'EDTA et le fer est de 2:177. Il semble bien qu'un tel rapport s'observe en fait aux Etats Unis, vu qu'il y a de l'EDTA dans la margarine et les boissons gazeuses ou maltées. La mesure dans laquelle les agents facilitateurs et inhibiteurs affectent l'absorption du fer à partir d'un repas type a été bien précisée dans une étude récente, au cours de laquelle on servit un petit déjeuner léger, en même temps que trois boissons différentes: deux de celles - ci contenaient des substances inhibitrices et la troisième, une substance facilitante (fig. 11). On trouva une différence du simple au triple dans l'absorption du fer. Lorsqu'un agent facilitateur et un agent inhibiteur sont présents en même temps dans le même repas, les effets peuvent s'effacer l'un l'autre. Le jus d'orange augmente l'absorption du fer d'un gruau d'avoine ou du pain^{153,107} et des oeufs¹³¹ alors que si on donne un oeuf avec du pain la mauvaise absorption du fer du pain est encore réduite^{53,106,107}.

Ligands endogènes: Pendant la digestion peptique une certaine proportion du fer non hémique de la nourriture est rendue ionisable¹⁶⁹, alors que l'hème est libérée de ses liaisons globines⁶⁶. L'acide chlorhydrique de l'estomac joue un rôle crucial et plusieurs études ont montré son importance pour l'absorption des sels ferriques^{69,125,171,261} et du fer alimentaire non hémique²⁷. Son importance est sans doute liée au fait qu'à pH bas la formation de complexes polymériques de fer est freinée. Bien que d'autres sécrétions gastriques aient certes, des relations avec l'absorption du fer, dans la mesure où elles assurent la digestion et, par conséquent, la libération du fer de l'alimentation, il ne semble pas qu'une substance quelconque agisse comme transporteur spécifique du

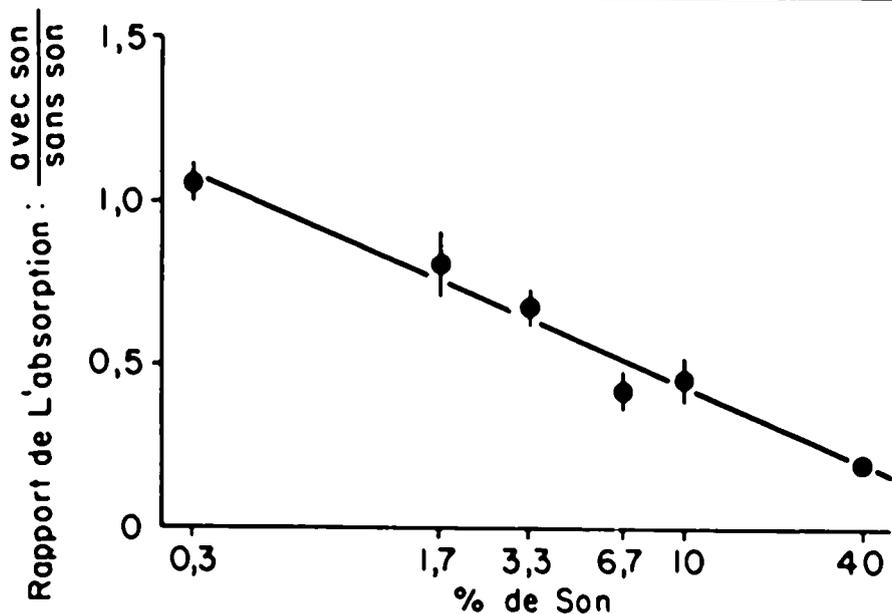


FIGURE 9

L'effet inhibiteur d'un pourcentage croissant de son sur l'absorption de fer d'un pain de blé. (d'après Björn-Rasmussen,²⁸ retracé avec permission)

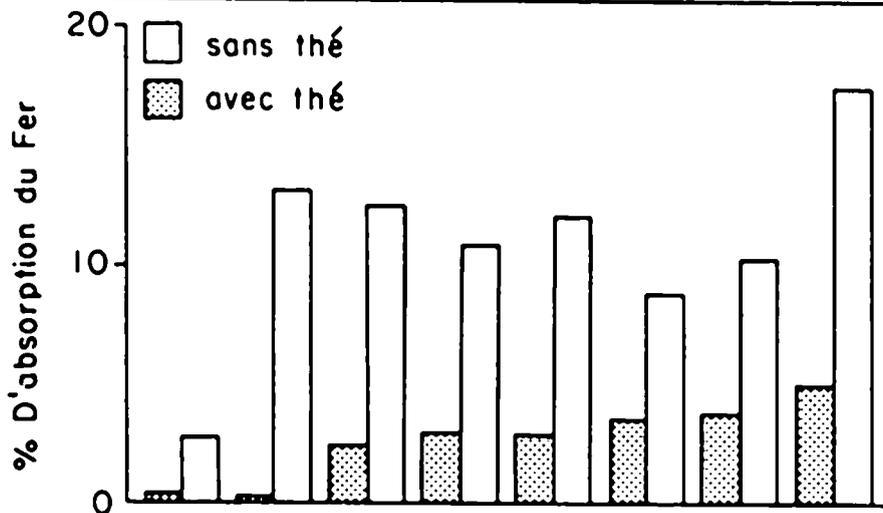
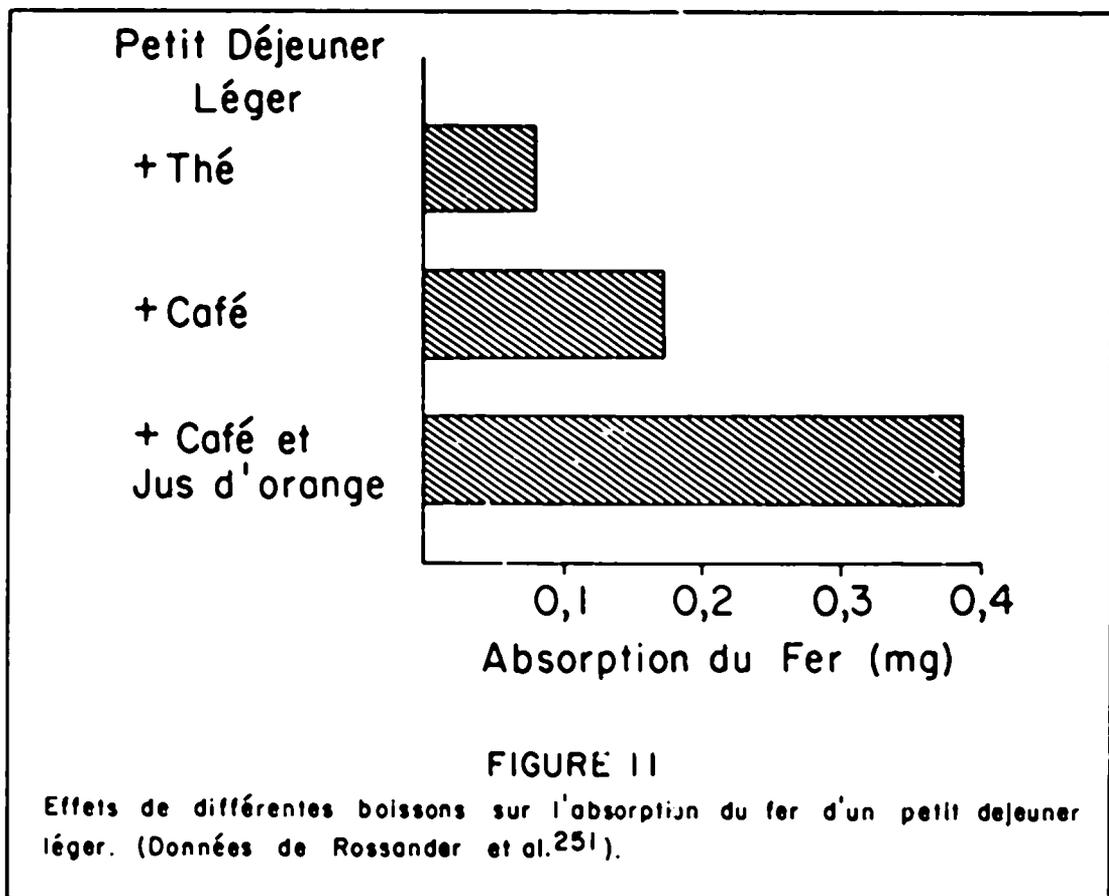


FIGURE 10

Effet inhibiteur du thé sur l'absorption de fer non hémique dans un repas contenant du riz, des pommes de terre, de la soupe à l'oignon et 100 mg d'acide ascorbique. (Donnée de Disler et al.¹⁰¹).



fer²⁷. Et il n'y a pas non plus d'évidence que les sécrétions pancréatiques, biliaires ou intestinales aient un effet direct sur l'absorption du fer³⁷. En même temps, il semble possible que les enzymes protéolytiques pancréatiques aient un effet adjuvant sur l'absorption du fer dans certaines conditions alimentaires, vu qu'ils libèrent des aminoacides ou polypeptides qui peuvent agir comme ligands adjuvants pour l'absorption du fer. Un tel effet n'est probablement pas important, puisque l'absorption du fer n'est pas réduite chez les patients atteints de pancréatite chronique^{14,82,151,177}.

Effets généraux des ligands sur l'absorption du fer non hémique:

De la discussion précédente, il est clair que de nombreux ligands peuvent influencer l'absorption de fer d'un régime particulier. On a étudié avec beaucoup d'attention les céréales pour y découvrir d'éventuels ligands inhibiteurs, vu qu'ils semblent contribuer de façon si importante à la carence nutritionnelle en fer qui affecte de nombreux groupes de population. Bien qu'il n'y ait pas de doute que des substances comme le sùn et les tannates peuvent inhiber profondément l'absorption du fer, l'insuffisance de ligands adjuvants dans les céréales pourrait être d'importance égale ou plus considérable. Un argument corroborant cette vue est que diverses études ont montré que l'absorption du fer du riz, du maïs ou de blé augmente beaucoup lorsque le repas contient de l'acide ascorbique^{96,99,258,259,260} et qu'on a noté une amélioration analogue de l'absorption du fer non hémique, lorsqu'on ajoute de la viande à un repas de gruau de maïs¹⁹². Sur la base de ces diverses études, on peut actuellement prédire combien de fer non hémique sera absorbé à partir de divers types d'alimentation, selon le contenu en agents adjuvants des deux grands types: acide ascorbique et viande, poisson ou volaille (fig. 12). Un régime à faible biodisponibilité du fer est un régime dans lequel l'acide ascorbique n'atteint pas 25 mg. ou dont la viande, volaille ou poisson n'atteint pas 30 g.; alors qu'un régime à haute biodisponibilité est une alimentation comportant plus de 75 mg. d'acide ascorbique et/ou plus de 90 g. de viande, volaille ou poisson. Les pourcentages d'absorption attendus pour ces différents repas, chez les sujets sans réserves de fer seraient de 5% et 20% respectivement. Si on place ces chiffres en relation avec les besoins en fer des femmes, il est possible de faire certaines généralisations concernant les quantités de fer qui doivent être présentes dans différents régimes pour maintenir l'équilibre du fer. Dans le calcul des besoins en fer, il faut tenir compte des variations considérables de pertes menstruelles parmi les femmes normales. Vu que les pertes menstruelles sont l'équivalent de 0,4 - 0,5 mg de fer par jour, les pertes basales étant de 0,8 mg/j., la moitié de la population féminine conserverait son fer grâce à une absorption journalière de 1,3 mg; pour que ceci soit vrai chez 80% des femmes l'absorption devrait être 1,8 mg/j. et pour que 95% des femmes soient protégées,

l'absorption devrait atteindre 2,8 mg. Les quantités de fer nécessaires pour répondre à ces besoins, dans des repas se caractérisant par des biodisponibilités différentes sont présentées au tableau V. Malheureusement il n'est pas aisé de traduire le message des chiffres du tableau V en stratégies d'intervention pratique, vu que ce sont en grande partie des facteurs économiques qui sont responsables de l'incapacité de nombreuses personnes dans le monde à maintenir un état nutritionnel ferrique adéquat: la viande se trouve hors du pouvoir d'achat de vastes segments de la population du monde, et même les fruits frais et les légumes qui contiennent des quantités adéquates d'acide ascorbique sont plus chers que le riz, le blé, le maïs et autres nourritures de base, dont le fer est si peu disponible, en absence d'ingrédients adjuvants de l'absorption. Dans les pays développés, le problème est différent, avec un raffinement excessif de la nourriture et une tendance à diminuer l'apport calorique. Les quantités de nourriture consommées par jour ont décliné de manière significative pendant le passé récent, car l'énergie nécessaire à une vie sédentaire a diminué^{34,232}: en conséquence l'ingestion de fer a diminué.

Malabsorption Pathologique du Fer: Les prédictions du Tableau V seront évidemment infirmées si des phénomènes pathologiques digestifs interfèrent avec l'absorption du fer. Dans des pays comme l'Inde, Haïti, le Pakistan et le Bangladesh, la malabsorption associée à des maladies intestinales est commune^{12,79,184,198,253}. Cependant, la malabsorption est une cause beaucoup plus rare de carence en fer que les saignements pathologiques. L'absorption du fer est défectueuse dans la stéatorrhée idiopathique^{1,5,6,302} et cette déficience en fer peut même être le symptôme qui amène à consulter, bien que l'absorption d'autres nutriments soit, en général, également, diminuée. Parmi ceux-ci se trouve le folate, de sorte que les globules rouges sont fréquemment dimorphiques et que le volume corpusculaire moyen (MCV) peut ne pas se situer dans la zone de carence en fer. La résection de l'estomac peut amener une absorption inadéquate du fer, probablement par perte de cette fonction de réservoir à évacuation lente et continue et par diminution des sécrétions gastriques¹⁷⁹. La vagotomie¹⁷² ou la vagotomie plus drainage de l'estomac²⁰ ont moins d'effet sur le bilan du fer que l'opération Billroth II (excision de l'estomac) et le Polya (gastrojéjunostomie). On a montré que l'absorption du fer non

hémique^{146,213,288} de l'alimentation est déficiente après gastrectomie, et chez la femme de moins de 50 ans, le taux d'hémoglobine tombe à la vitesse de 0,9 g/100 cc/an. Après la ménopause, la chute n'est que de 0,3 g/100 cc⁹. Des saignements peuvent contribuer à la déficience en fer chez de tels sujets.

Vu que l'acide chlorhydrique de l'estomac facilite l'absorption du fer non hémique^{27,69,125,171,312}, il n'est pas surprenant qu'on ait remarqué une association entre gastrite chronique et carence en fer. Ceci n'est cependant pas dû à la seule malabsorption du fer non hémique, mais aussi à des saignements intermittents de la muqueuse atrophique. De plus il semble bien que la carence en fer puisse causer une atrophie de la muqueuse gastrique: le traitement et la guérison de la carence en fer peut restaurer la muqueuse dans une certaine mesure, surtout chez des sujets jeunes²⁷⁷. La consommation de terres ou autres matières non comestibles ("Pica"), peut causer une carence en fer. La liste de ces substances est longue: terre, argile, cailloux, amidon, glace, plâtre, charbon de bois¹¹². On a observé cette habitude "pica" dans de nombreux endroits du monde, notamment les Etats Unis^{49,83}, l'Iran²⁴¹, la Turquie²³¹, l'Amérique du Sud¹⁴⁷, l'Inde¹⁴⁷, et l'Afrique²⁵⁷, et bien qu'elle s'observe dans les deux sexes, elle semble plus prévalente parmi les femmes enceintes, particulièrement dans les milieux socio-économiques défavorisés. Il faut noter que toutes les substances ingérées n'ont pas une action sur l'absorption du fer, mais on a pu démontrer, pour certaines argiles qu'elles absorbent le fer non hémique et le rendent indisponible pour l'absorption²¹⁸. Les anti-acides médicinaux ont un effet similaire. Les tetracyclines forment des complexes insolubles avec le fer et on pourrait s'attendre à ce qu'elles interfèrent avec l'absorption du fer. Mais le traitement prolongé à doses faibles, pour l'acné, ne produit pas d'anomalies sur le bilan du fer¹³⁰.

TABLEAU V

QUANTITES JOURNALIERES DE FER NECESSAIRES POUR
DIFFERENTS REGIMES

Pertes journalières de fer	Fer dans l'alimentation (mg)		
	Faible Biodisponibilité	Biodisponibilité Moyenne	Haute Biodisponibilité
1.3 mg (50% des femmes)	26	13	6.5
1.8 mg (80% des femmes)	36	18	9
2.8 mg (95% des femmes)	56	28	14

Disponibilité du Fer Non Hémique dans la Carence en Fer

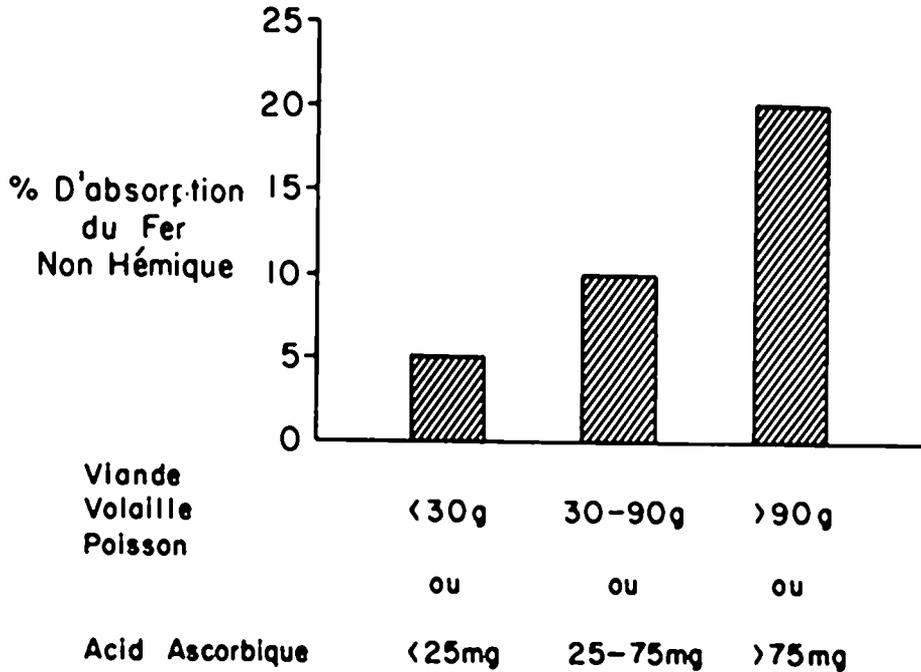


FIGURE 12

Pourcentage d'absorption de fer non hémique par les individus sans réserves corporelles de fer, à partir de 3 types d'alimentation. Une alimentation journalière à disponibilité faible est un régime contenant moins de 30g de viande, volaille ou poisson (poids maigre, cru) ou moins de 25 mg d'acide ascorbique. Les chiffres correspondants pour un régime à disponibilité moyenne sont de 30 g à 90g de viande, volaille ou poisson, ou 25 à 75mg d'acide ascorbique, alors qu'une alimentation à disponibilité élevée est une alimentation contenant plus de 90g de viande, volaille ou poisson ou plus de 75mg d'acide ascorbique ou bien, ce peut être un régime offrant de 30 à 90g de viande, volaille ou poisson, plus 25 à 75mg d'acide ascorbique. (Données de Monsen et al.²¹⁹).

IV.

EFFETS DELETERES DE LA CARENCE EN FER

Tout programme d'intervention visant à réduire la prévalence de la carence en fer dans une population donnée, se fonde sur l'hypothèse que cette carence cause un certain degré d'incapacité. Il est donc important de passer en revue les données à ce sujet.

Le résultat le plus spectaculaire de la carence en fer est l'anémie, et il n'est donc pas surprenant que cette dernière ait été prise comme l'indice majeur de mesure des effets néfastes de la carence en fer. Des faits récemment signalés montrent cependant que d'autres tissus du corps peuvent aussi souffrir de la carence en fer.

Effets de l'abaissement du taux d'hémoglobine: C'est chez des femmes enceintes malaises qu'on a observé les signes cliniques les plus évidents d'un effet néfaste des anémies nutritionnelles sévères; la mortalité maternelle s'éleva à 15,5/1000 parmi les femmes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 6,5 g/100 cc., en comparaison de 3,5/1000 dans un groupe non anémique²⁰¹. Les pertes prénatales et périnatales, ainsi que le taux de prématurité furent aussi nettement plus élevées; mais vu que la déficience en folate présentait un caractère complexe chez nombre de sujets atteints d'anémie, le rôle de la carence en fer reste incertain.

Diverses études physiologiques ont montré que l'anémie ferriprive peut affecter la tolérance à l'effort et diminue la capacité de travail maximum. Diverses études chez le rat et chez l'homme^{2,61,103,274,322} ont montré une corrélation significative entre la concentration d'hémoglobine et la capacité de travail; certaines études indiquent que même une diminution légère du taux d'hémoglobine affecte les performances (fig. 13)^{121,123,296}. Ces derniers faits sont

surprenants, vu qu'il existe divers mécanismes compensatoires qui protègent l'apport d'oxygène aux tissus tels la modification du débit cardiaque et l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène¹¹⁶. Mais il faut noter que d'autres études chez le rat¹¹⁷ et chez l'homme⁹³ affirment qu'on n'observe des modifications significatives du travail physique que lorsque le taux d'hémoglobine tombe en dessous de 10 g/100 cc.

Il n'est pas aisé de transposer ces études de laboratoire sur le plan clinique à cause de la multiplicité des facteurs en jeu; mais il y a au moins deux études dont les résultats suggèrent que les travailleurs manuels souffrant d'anémie ferriprive ont une efficacité moindre que les sujets à taux d'hémoglobine normal^{17,104,123}. Ces données furent obtenues sur des travailleurs masculins de plantations de caoutchouc en Indonésie¹⁷ et sur des travailleuses de plantations de thé du Sri Lanka (fig. 14)^{104,123}. Dans les deux études, la performance des sujets avec carence en fer s'améliora par la prescription de fer, l'amélioration la plus spectaculaire s'observant chez les sujets présentant au début, les taux d'hémoglobine les plus faibles. Cependant on ne peut savoir si cette amélioration fut due à la reconstitution du niveau d'hémoglobine seul ou aussi à la correction d'une déficience affectant d'autres processus métaboliques dépendant du fer. (voir plus bas).

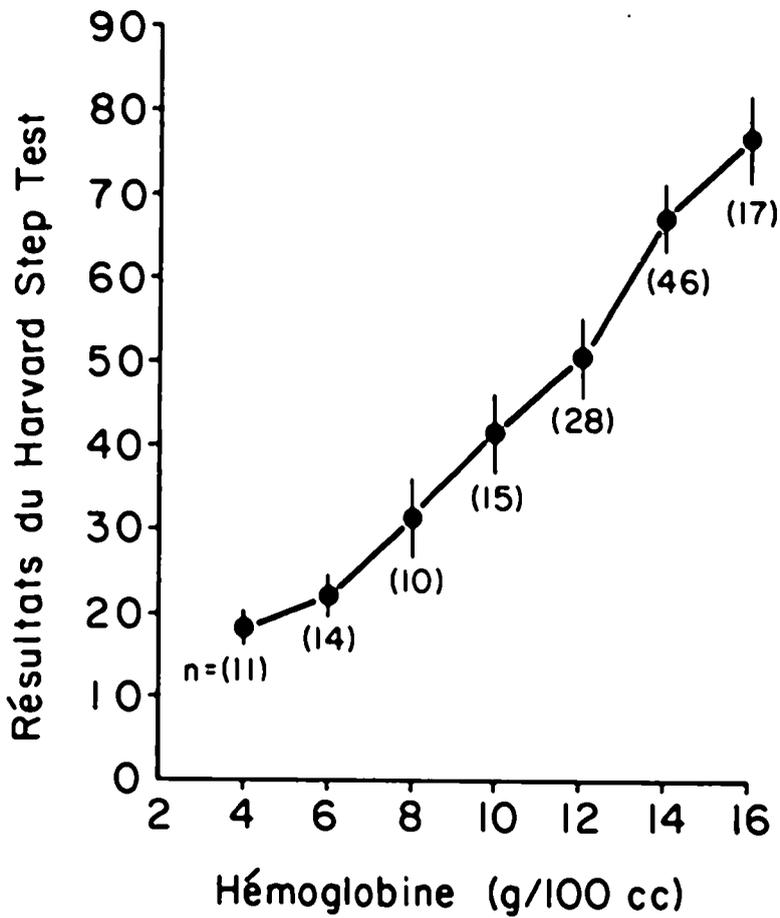
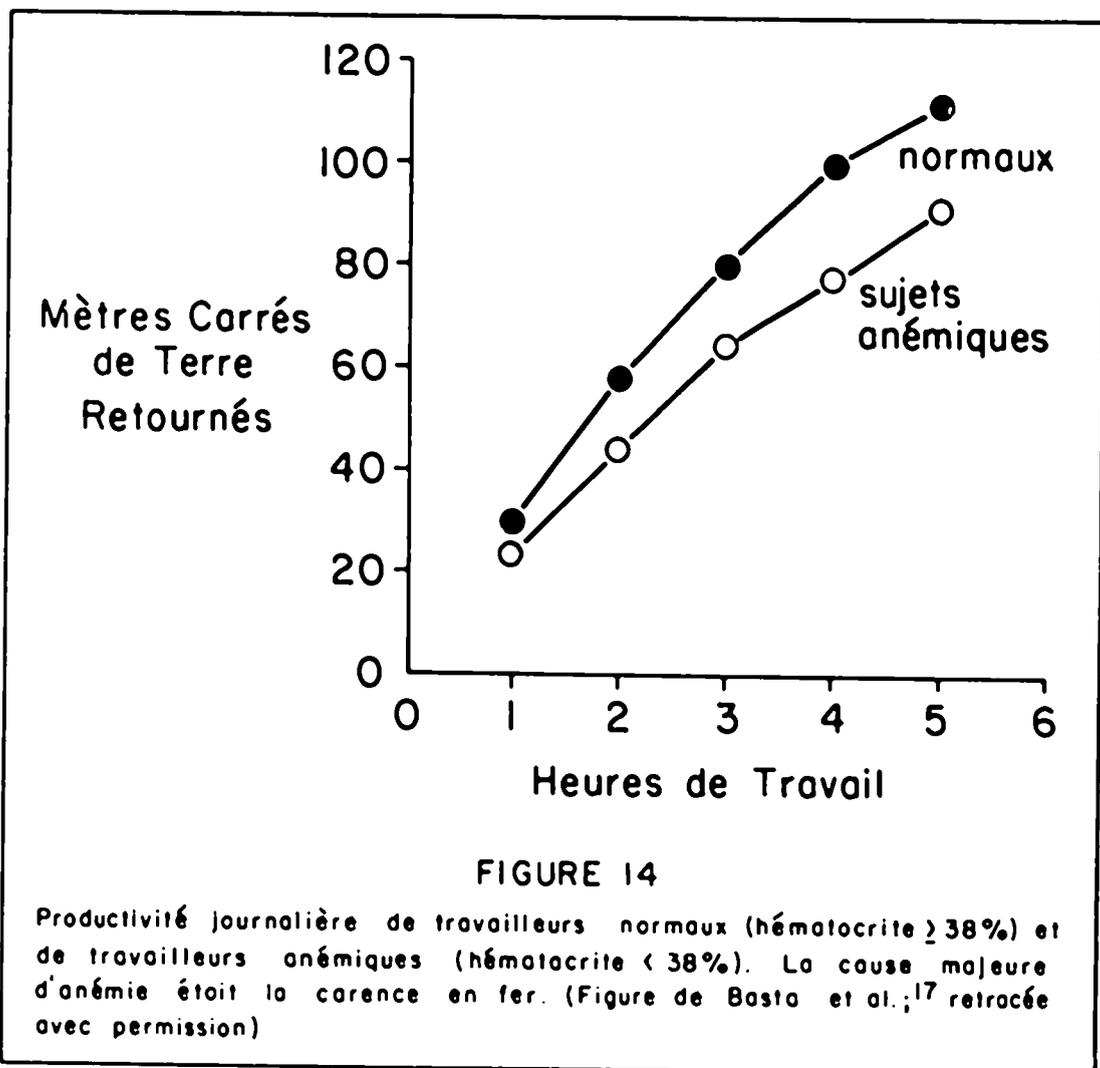


FIGURE 13

Résultats du Harvard Step Test à divers taux d'hémoglobine parmi des travailleurs agricoles des terres basses du Guatemala. (Figure de Viteri et Torún;²⁹⁶ retracée avec permission).



Déplétion d'autres composés contenant du fer: Un grand nombre de composés contenant du fer ou dépendant du fer sont abaissés dans l'anémie ferriprive (tableau VI)^{87,88,112,168,197}. Lorsque la déplétion d'un ou plusieurs de ces facteurs se produit, cette déplétion n'est pas uniforme dans tous les tissus. Certains tissus, comme la muqueuse intestinale, sont particulièrement susceptibles, alors que d'autres, comme le myocarde, le sont moins. De plus, la vitesse à laquelle ces composés réintègrent les différents tissus après administration de fer est variable. Dans les populations cellulaires à renouvellement rapide, comme la muqueuse

intestinale, la restauration des cytochromes se fait rapidement, alors que dans le muscle squelettique elle est très lente^{88,90}.

Signification pathologique et clinique des séquelles non hématologiques de la carence en fer: Il n'a pas été aisé de transposer en termes pathologiques et cliniques les faits mentionnés dans les paragraphes précédents. Il y a, cependant, un nombre de faits qui indiquent que la carence en fer produit une série d'effets néfastes en plus de l'anémie. Ces faits concernent le métabolisme du muscle, la croissance cellulaire, le métabolisme du cerveau, la résistance à l'infection et la thermorégulation.

TABLEAU VI

COMPOSES CONTENANT DU FER QUI DIMINUENT DANS LA CARENCE EN FER

Composés de l'Hème:	Myoglobine Cytochromes Catalase Peroxydases
Composés sans Hème:	NADH dehydrogenase Dehydrogenase succinique Xanthine oxydase Aldehyde oxydase Alphaglycerophosphate oxydase Phénylalanine hydroxylase Ribonucleotide reductase?
Enzymes dépendants: du fer	Peroxydase lipidique Proline hydroxylase Lysine hydroxylase Monoamine oxydase? Tyrosine hydroxylase? Tryptophane hydroxylase?

Peut - être le domaine le mieux élucidé est celui du dysfonctionnement musculaire causée par la carence en fer. Il semble bien que le rat déficient en fer soit incapable de courir normalement et que l'insuffisance de performance physique n'est pas causée par l'anémie elle même mais par une diminution du taux de l'enzyme α glycérophosphate oxydase dans le muscle¹¹⁷. Cet enzyme sert à faire passer les électrons à travers la membrane mitochondriale; quand son activité diminue, la glycolyse ne se fait plus normalement et il s'accumule de l'acide lactique dans le muscle (fig. 15). C'est cette augmentation du taux de lactate qui entrave l'activité musculaire¹¹⁵. Bien que les implications cliniques de ces études n'aient pas été définies, deux études récentes éclairent la question. D'abord, l'amélioration de la capacité de travail qui se manifesta chez six hommes atteints de la carence en fer et seize femmes adultes après l'administration d'un traitement au fer ne peut être entièrement expliquée par l'augmentation des taux d'hémoglobine²³⁰. Dans une deuxième étude, les niveaux de lactate sanguins montèrent beaucoup plus chez les individus avec carence en fer que chez les individus normaux, en dépit du fait que les premiers ne pouvaient fournir le même travail que les sujets normaux (fig. 16)¹²³. Cependant, l'interprétation des faits mentionnés dans ce dernier travail se complique par le fait qu'une diminution de l'apport d'oxygène, secondaire à l'anémie, peut avoir contribué à l'acidose lactique. Il faudrait faire des études chez l'homme, études dans lesquelles on éliminerait le taux d'hémoglobine comme variable, vu que ces résultats peuvent avoir des conséquences lointaines pour le bien être et la productivité de vastes groupes de population.

Des anomalies de morphologie cellulaire et de croissance ont été décrites en association avec une déficience de certains composés du fer dans les tissus. Il s'agit d'anomalies de structure dans le foie et le myocarde du rat^{87,89} et dans les erythroblastes et lymphocytes de l'homme⁸⁷. Les obstacles à la prolifération des précurseurs des globules rouges^{87,156} et des lymphocytes¹⁷² ont été mis sur le compte d'un défaut dans la synthèse de l'ADN^{*}, un résultat possible d'une inhibition de la ribonucléotide

*DNA en anglais ou deoxyribonucleic acid

reductase¹⁶⁰, et on a suspecté qu'un mécanisme similaire pourrait aussi se produire chez l'homme¹⁷⁵. Il se produit aussi des anomalies morphologiques des structures épithéliales en relation avec l'anémie ferriprive: stomatite angulaire, formation de valves anormales esophagiennes, au niveau du cricoïde, et atrophie de la muqueuse gastrique³⁷. Bien qu'il soit tentant de mettre ces modifications en relation avec des déficiences d'enzymes cytochrome, y compris le cytochrome P₄₅₀, déficiences notées chez l'animal d'expérience avec carence en fer, leur signification exacte reste douteuse. La prévalence de ces manifestations varie si fortement qu'il se pourrait que d'autres déficiences métalliques et peut être des facteurs génétiques, soient en jeu.

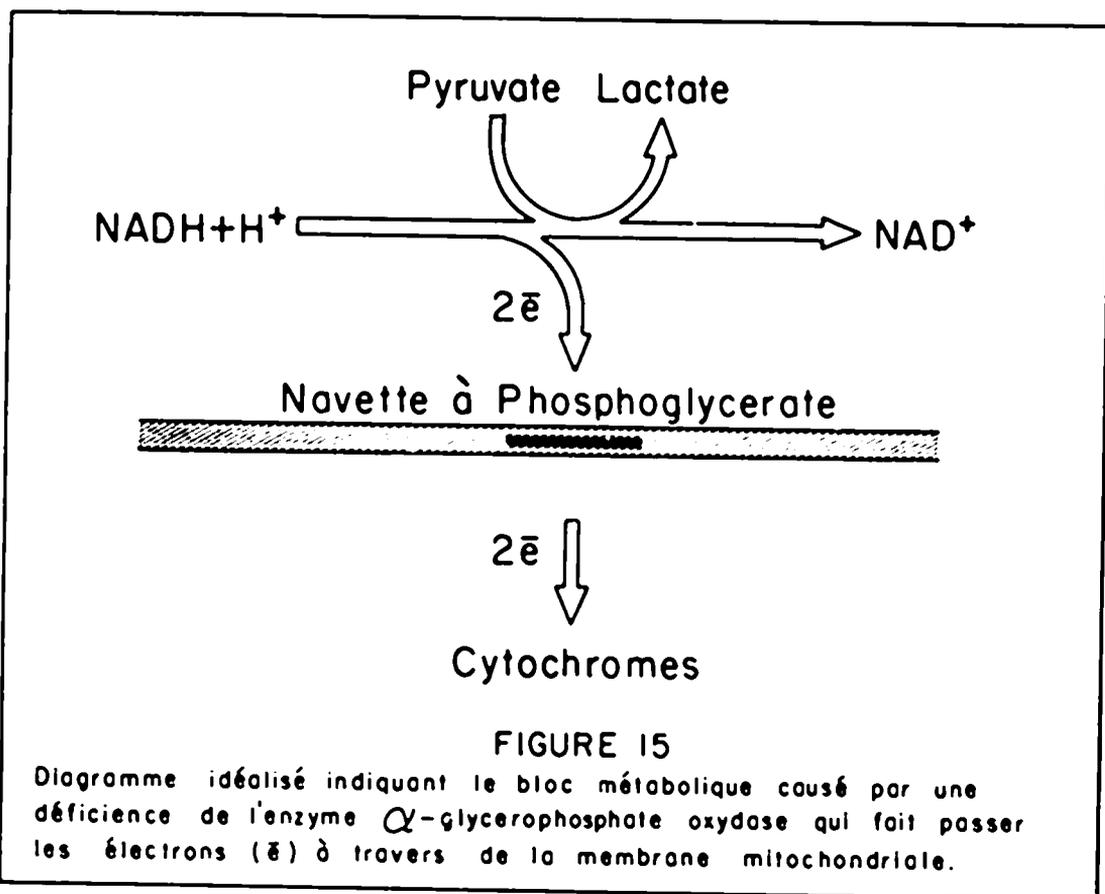
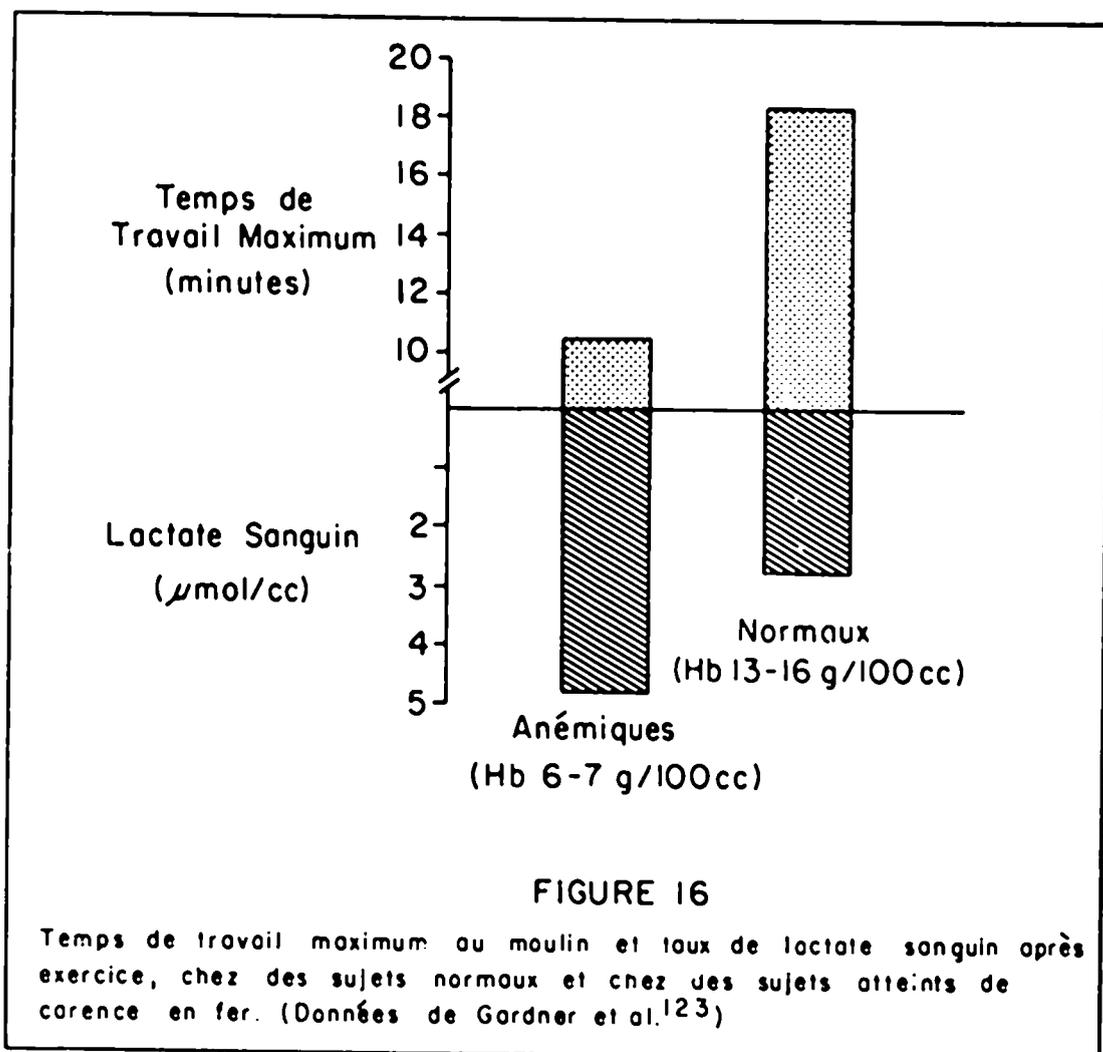


FIGURE 15

Diagramme idéalisé indiquant le bloc métabolique causé par une déficience de l'enzyme α -glycerophosphate oxydase qui fait passer les électrons (\bar{e}) à travers de la membrane mitochondriale.



La possibilité que la carence en fer puisse causer des "anomalies de fonction cérébrale" fut suggérée, au début, par des observations cliniques chez l'enfant atteint de carence en fer: apathie, irritabilité et difficulté de concentration^{279,303,304}. Cependant, ces études ont été critiquées sur des plans divers et leur signification reste conjecturale¹⁹⁷. Un trouble de comportement mieux documenté et associé à la carence en fer est appelé pica: une impulsion à manger des substances non alimentaires. Certains ont assuré que le symptôme disparaîtrait rapidement par l'administration

de fer^{47,64,83,247}, ce qui corrobore les vues sur le rôle de la carence en fer. On a récemment obtenu certaines preuves expérimentales, limitées mais suggestives, selon lesquelles la carence en fer pourrait affecter le métabolisme du cerveau. Des études biochimiques ont montré que la carence en fer survenant à un âge précoce chez le rat, cause un épuisement du fer cérébral, qui persiste longtemps après le retour du fer dans les autres tissus (fig. 17)⁹¹. Le fait que la sérotonine s'élève, ainsi que les composés du 5-hydroxy indol dans le cerveau des rats avec carence en fer a été mis sur le compte d'une réduction des concentrations d'aldehyde oxydase, enzyme chargé de la dégradation de la sérotonine²¹². Il est intéressant, cependant, de noter qu'on n'a pas observé de diminution de monoamine oxydase, autre enzyme du catabolisme de la sérotonine, à la réserve près qu'on en a trouvé des concentrations plus faibles dans les plaquettes des sujets atteints de carence en fer^{284,328}, et on a suggéré qu'une déficience similaire serait présente dans le cerveau⁸⁸. La signification clinique de ces diverses observations biochimiques reste incertaine et un accord général n'est plus fait sur les faits expérimentaux eux mêmes^{197,326,327}. En même temps, ces observations suggèrent la possibilité d'un chaînon biochimique entre les modifications de comportement, et les anomalies biochimiques. Les données de Dallman et al.⁹¹ suggèrent que s'il existe un tel lien, son impact serait modifié profondément par le stade de développement cérébral au moment de la carence.

De nombreux faits d'expérience suggèrent qu'il y a diminution de résistance aux infections dans la carence en fer et que ceci s'exerce sur les fonctions des lymphocytes et des granulocytes. Les enfants déficients en fer auraient un pourcentage plus faible de lymphocytes T²⁰⁸, des difficultés de transformation lymphocytaire^{174,208} et une diminution d'incidence de réponses positives aux antigènes courants^{59,174,208}. Les anomalies des polynucleaires, la diminution de capacité à tuer *E. coli*²⁷⁵ et *Staphylococcus aureus*⁵⁹, ont été mises sur le compte d'une déficience de myéloperoxydase - enzyme contenant du fer, ou d'une diminution d'activation du shunt hexose - monophosphate³²⁵. Ces modifications disparaissent rapidement par la prescription de fer⁵⁹. Alors qu'il y a un grand nombre d'études cliniques qui

semblent confirmer ces divers faits expérimentaux, il faut admettre qu'on n'a pas encore de preuve que la carence en fer ait une réelle importance clinique en ce domaine 50,204,280,306,307.

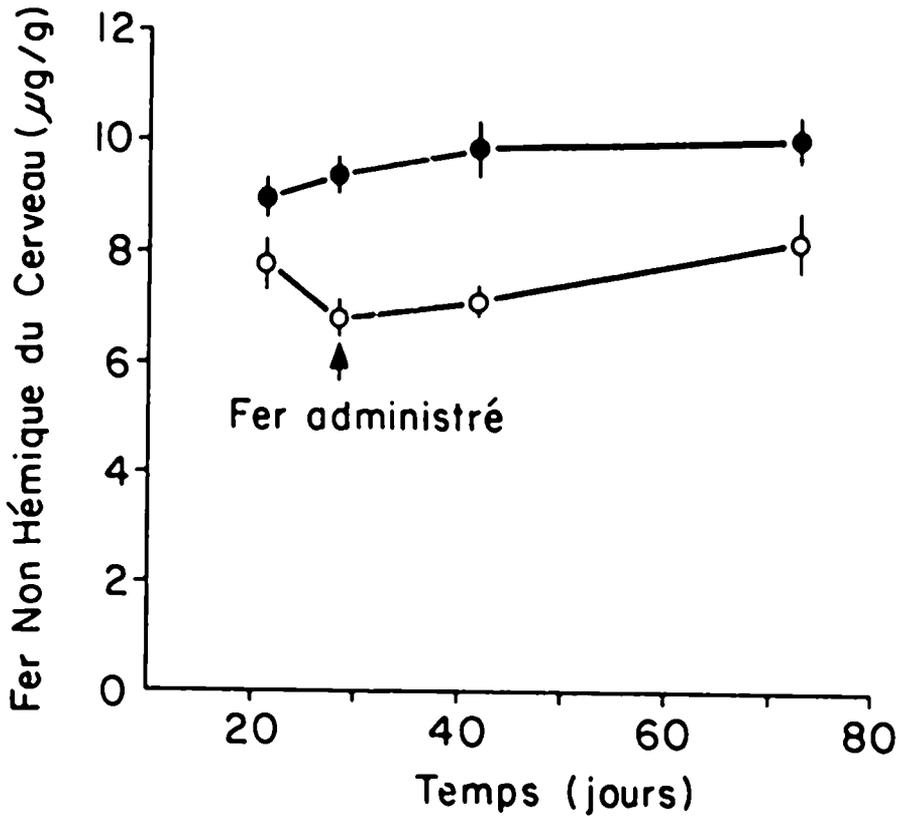


FIGURE 17

Fer non hémique total dans le cerveau de rats normaux et de rats avec carence en fer à divers âges. A 28 jours les rats avec carence en fer reçurent du fer par voie intra-musculaire et furent mis au régime des témoins. La figure donne les erreurs types sur les moyennes. (Figure de Dollman et al.;⁹¹ retracée avec permission).

En effet, il y a des raisons de croire que la carence en fer pourrait bien avoir un rôle protecteur contre les infections. Un grand nombre d'organismes a besoin de fer pour la croissance³⁰⁵ et, "in vitro", la croissance bactérienne dans le plasma est lente lorsque la concentration du fer y est basse³⁰⁵. Alors que cet effet peut-être dû à l'indisponibilité du fer pour les organismes, la présence de transferrine non saturée peut aussi être importante, vu que cette protéine a des propriétés antivirales²¹⁴ et antifongiques¹⁸³. En résumé, les faits accumulés jusqu'ici concernant la relation entre la carence en fer et les infections sont confus et le sujet requiert un complément d'études.

Le rôle du fer dans la thermorégulation n'a été reconnu que récemment⁹⁷. Par rapport à de rats normaux, les rats carencés en fer, exposés à une température de 4°C sont incapables de maintenir leur température corporelle. Ceci s'associe à une diminution de consommation d'oxygène et à une décharge compensatrice de catecholamines⁹⁷. La lésion responsable de cette incapacité à maintenir la température du corps est un obstacle à la conversion de triiodothyronine en thyroxine⁹⁸, qui se corrige en quelques jours par l'administration de fer. Bien qu'on ignore si ces données sont applicables à l'homme, elles offrent cependant des voies prometteuses pour la recherche clinique.

V.

DIAGNOSTIC DE LA CARENCE EN FER

La détection initiale de la carence en fer chez un individu se fait habituellement au laboratoire, par la démonstration d'une anémie. Une fois reconnue la présence d'une anémie, on fait des examens pour établir qu'elle est, en fait, le résultat d'une déficience en fer. Cependant, il faut insister sur le fait que le taux d'hémoglobine varie considérablement chez les sujets normaux, de sorte que les degrés légers de carence en fer pourront ne pas être détectés si c'est le seul test employé. Les indices globulaires aident à décider si le sujet est anémique, mais, si on veut investiguer à fond l'état de nutrition ferrique, il est nécessaire de faire d'autres examens, pour décider si l'apport de fer à la moelle érythroïde est adéquat (saturation de transferrine et protoporphyrine érythrocytaire libre) et de définir l'importance des réserves de fer du corps (ferritine sérique).

Définition de l'Anémie: Bien qu'il soit habituel de poser des limites inférieures arbitraires pour les taux d'hémoglobine aux différents âges, dans les deux sexes, il faut être conscient du fait que de tels chiffres ne peuvent constituer qu'un guide approximatif (tableau VII). Les résultats des études de population indiquent que les valeurs d'hémoglobine ont une distribution gaussienne avec un écart type de 10% parmi des sujets apparemment normaux, et de 7% après exclusion rigoureuse de tous sujets atteints de carence en fer^{120a}. La courbe de distribution est étalée vers la gauche, dans les populations apparemment normales, par la présence d'individus anémiques, dans de telles populations (fig. 18)⁶⁸. Lorsqu'on établit les courbes de distribution de fréquence des populations normale et anémique, dans chaque groupe, on se rend bien compte du chevauchement qui existe entre sujets

normaux et anémiques. Ceci est illustré par les données du groupe des femmes enceintes (fig. 19). Il est évident que le chiffre de 11 grammes/100 cc. proposé par l'OMS pour séparer les sujets anémiques et normaux, est une limite arbitraire. Une source supplémentaire de difficulté dans ce groupe est la variation considérable des augmentations de volume plasmatique qu'on observe pendant la grossesse. Il n'y a donc pas de nombre magique séparant le normal de l'anormal et bien qu'un chiffre limite puisse permettre de déterminer la prévalence approximative de l'anémie dans une population, la fiabilité de ce chiffre pour identifier un individu anémique, est affaire de probabilité, basée sur la courbe de distribution des valeurs d'hémoglobine dans un échantillon représentatif de femmes saines. (Un rapport OMS discute en détail la méthode utilisée pour obtenir ces échantillons)³¹⁹. Naturellement, la probabilité d'anémie augmente à mesure que la concentration d'hémoglobine diminue (fig. 20). Une femme non enceinte, avec un taux d'hémoglobine de 11 g/100 cc. a 20% de chances d'être normale, la valeur apparemment anémique représentant, dans son cas la norme physiologique.

TABLEAU VII

TAUX D'HEMOGLOBINE EN DESSOUS DESQUELS UNE ANEMIE EST PROBABLEMENT PRESENTE DANS LES POPULATIONS VIVANT AU NIVEAU DE LA MER^a

(Données de la série de Rapports techniques OMS No. 405³¹⁶)

	g/100 cc.
Hommes adultes	13
Femmes adultes (non enceintes)	12
Femmes adultes (enceintes)	11

^a Correction pour l'altitude: 0.3 g/100 cc. pour chaque % de diminution de la saturation d'oxygène.

(Données de Hurtado¹⁶²)

(On exprime parfois cette correction en termes d'altitude: + 4% par 100 mètres).

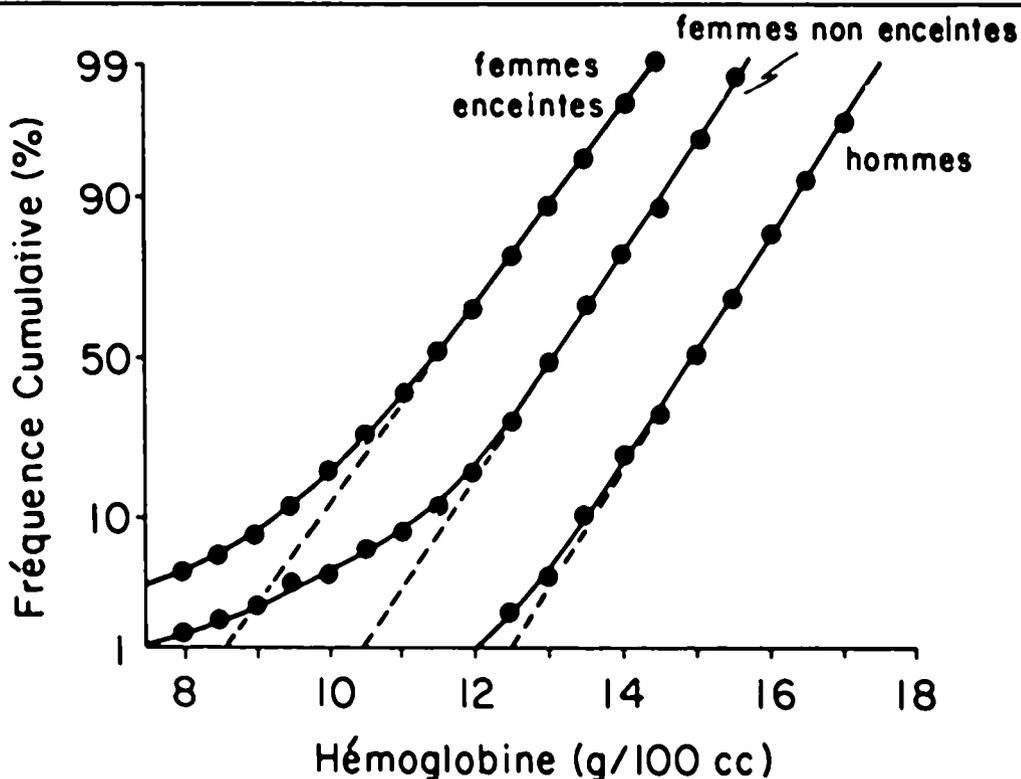


FIGURE 18

Distribution des fréquences cumulatives pour les taux d'hémoglobine dans la grossesse, chez la femme non enceinte et chez l'homme (Amérique Latine). On peut voir que les portions supérieures ont une distribution linéaire typique d'une distribution Gaussienne simple. On n'observe guère de déviations pour les hommes mais on en observe chez les femmes, enceintes ou non. Il y a donc une double population de valeurs d'hémoglobine dans chaque groupe de femmes. Parmi les femmes non enceintes, 88% se trouvent dans la population supérieure (hémoglobine moyenne 13.1 g/100cc) et 12% se trouvent dans la population inférieure (hémoglobine moyenne 10.6 g/100cc). Les chiffres correspondants dans le 3^{ème} trimestre de la grossesse furent 78% (hémoglobine moyenne 11.8 g/100cc) et 22% (hémoglobine moyenne 9.8 g/100 cc) respectivement. [Selon Cook et al.;⁶⁸ retracé avec permission de l'Éditeur, *Blood* (38:591,1971)].

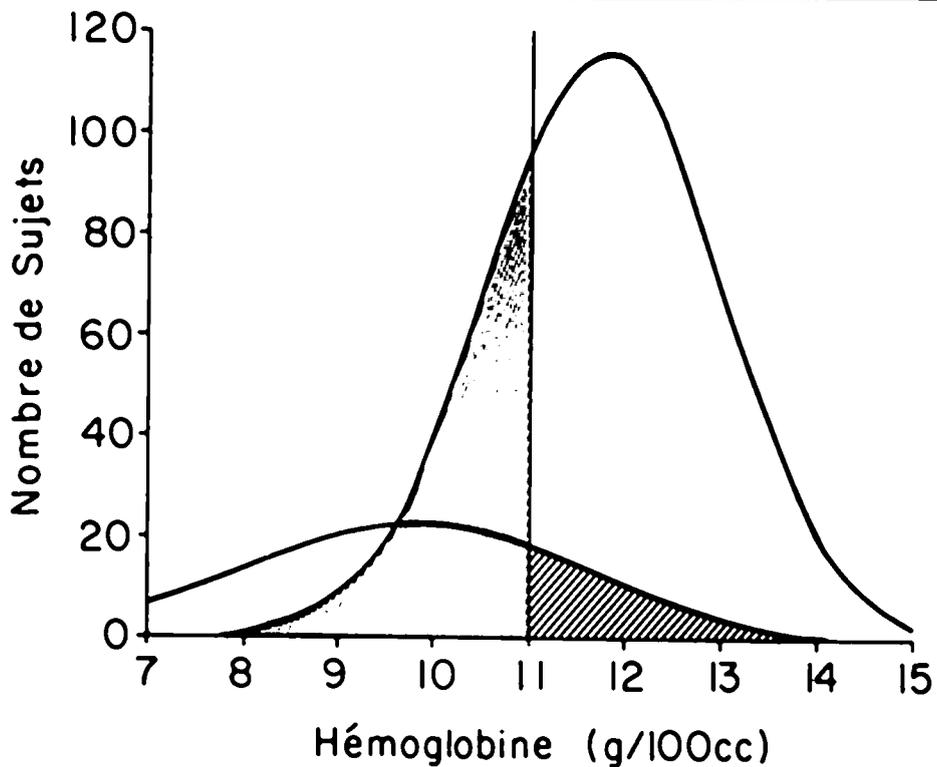


FIGURE 19

Ajustement d'une double population de concentrations d'hémoglobine dans le 3^{ème} trimestre de la grossesse parmi des femmes d'Amérique Latine. La ligne verticale représente la valeur d'hémoglobine utilisée pour définir l'anémie, selon l'OMS. La courbe la plus haute représente la distribution de la population normale de femmes enceintes et la courbe inférieure, le groupe anémique (voir figure précédente). La zone hachurée au dessus de 11g/100cc représente les sujets trouvés anémiques par analyse de la distribution mais considérés normaux selon les critères OMS. La zone hachurée sous 11g/100cc représente cette portion de la population trouvée normale par analyse de la distribution mais considérée anémique selon les critères OMS. [D'après Cook et al.,⁶⁸ retracée avec permission de l'Editeur, *Blood* (38:591,1971)]

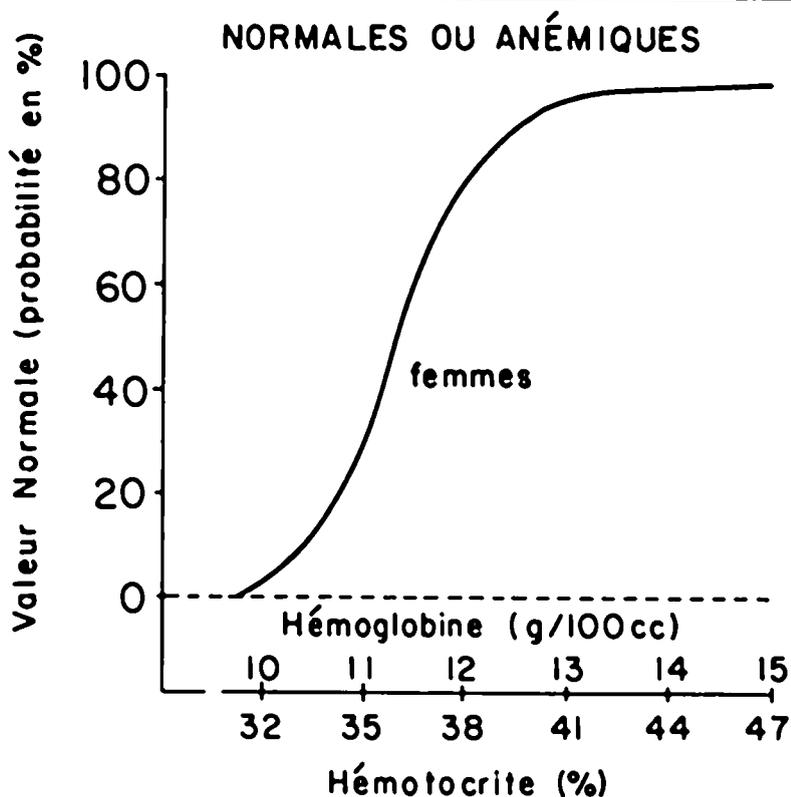


FIGURE 20

Distribution des valeurs d'hémoglobine dans une population théorique de femmes présentant une valeur moyenne de 13,5 g/100 cc (Ecart type ± 1 g/100cc) et une prévalence d'anémies postulée à 10 %. Pour chaque concentration d'hémoglobine la probabilité que ce niveau corresponde à la normale chez cet individu se lit sur l'axe vertical à gauche. (Données de Hillman et Finch¹⁵⁷).

Lorsqu'on s'efforce d'estimer la signification d'un taux d'hémoglobine particulier pour un cas individuel il est important d'obtenir des informations sur les caractéristiques morphologiques des globules rouges. Vu que les compteurs électroniques mesurent la taille des globules rouges et le taux d'hémoglobine de façon exacte et directe, les deux indices les plus utiles sont le volume corpusculaire moyen

(MCV[•]) et l'hémoglobine corpusculaire moyenne (MCH^{••}). Ils représentent des indicateurs diagnostiques fiables de l'anémie ferriprive sauf dans ces situations où il y a dimorphisme de la population globulaire: petites et grandes cellules (par exemple combinaison de déficiences en fer et folate). Les compteurs électroniques rendent possible le suivi des événements à mesure que la moelle érythroïde perd progressivement son fer. Une augmentation de microcytes est l'index le plus sensible (fig. 21)¹¹¹, et le MCH et le MCV déclinent en parallèle avec la concentration d'hémoglobine jusqu'à ce que le tableau complet de l'anémie hypochrome microcytaire apparaisse.

La présence d'une anémie avec un MCV bas (< 85 fl) et un MCH bas (< 27 pg) implique habituellement que la synthèse de l'hémoglobine a été inhibée par une insuffisance de l'apport de fer à la moelle érythroïde, habituellement par carence en fer vraie. La limitation de l'apport de fer peut cependant provenir aussi d'une entrave à la libération du fer dans le plasma à partir du système réticulo-endothélial et ceci s'observe dans une variété d'affections chroniques⁵⁷. Un obstacle à la synthèse d'hémoglobine amenant des modifications morphologiques similaires se voit dans la thalassémie mineure; aussi, dans les régions où le trait est commun, comme dans les régions méditerranéennes et le Sud Est de l'Asie, faut-il toujours prendre cette possibilité en considération. Bien que d'autres mesures, comme la concentration d'hémoglobine foetale ou d'hémoglobine A₂ puissent être nécessaires pour différencier les deux situations²⁶⁵, de simples formules de discrimination basées sur les indices sanguins se sont révélées utiles. L'une d'entre elles s'énonce comme suit:

$$\text{Fonction discriminante} = \text{MCV} - \text{RBC} - (5 \times \text{Hb}) - 3.4$$

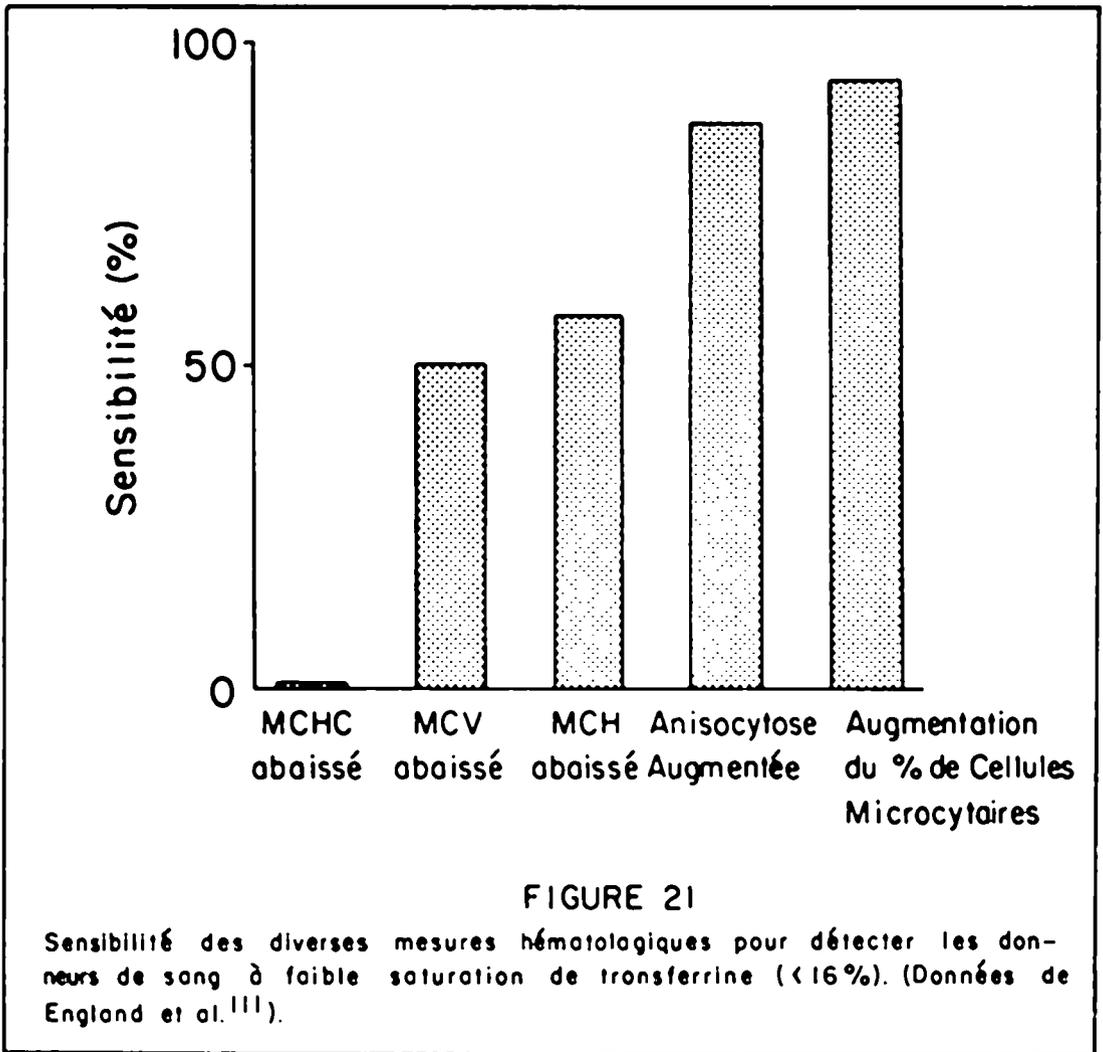
[•]en anglais: mean corpuscular volume (MCV)

^{••}en anglais: mean corpuscular hemoglobin (MCH)

Un résultat positif suggère une anémie ferriprive, un résultat négatif une thalassémie mineure (trait thalassémique)^{109,110}.

Erythropoïèse dans la carence en fer: Deux mesures sont utiles pour estimer si la quantité de fer disponible pour la synthèse d'hémoglobine est adéquate. Ce sont; le pourcentage de saturation de la protéine plasmatique de support du fer, la transferrine⁶ et la concentration de protoporphyrine érythrocytaire. Quand il n'entre pas assez de fer dans le plasma, la concentration plasmatique de fer diminue progressivement, depuis sa normale (moyenne 115 µg/100 cc. ± écart type 40 µg/100 cc.); et lorsqu'elle descend au-dessous de 40 µg/100 cc., il est probable que les besoins de la moelle érythroïde ne sont pas satisfaits. Cependant, le degré de suffisance de l'apport en fer à la moelle, se trouve en meilleure corrélation avec le pourcentage de saturation de la transferrine, qui diminue, d'ailleurs, parallèlement à la concentration de fer plasmatique. Cette diminution n'est pas due seulement à l'abaissement du fer plasmatique mais aussi à une augmentation concomitante de la concentration de transferrine³⁷. La capacité plasmatique de liaison du fer normale est environ 330 µg/100 cc. (écart type ± 25 µg/100 cc.); dans la carence en fer, la transferrine monte habituellement entre 370 et 580 µg/100 cc.^{189,245}. La raison de ce phénomène n'est pas connue, mais en même temps que s'abaisse la concentration de fer plasmatique, la saturation de la transferrine tombe de sa valeur normale de 30-40% à des niveaux bas. Une fois que cette saturation est inférieure à 15%, l'apport de fer à la moelle érythroïde est sévèrement compromis⁸. Quand l'apport de fer aux globules rouges en développement est suboptimal²²⁹, toute la porphyrine synthétisée ne peut se transformer en hème^{86,185,187,286,292,299}. Le résultat est que la concentration de protoporphyrine dans les globules augmente au dessus des chiffres normaux. Le taux normal de protoporphyrine érythrocytaire libre est d'environ 40 µg/100 cc. de globules rouges, ou un peu moins d'une molécule pour 20.000 molécules d'hème. Si le chiffre dépasse 70 µg/100 cc. de globules rouges, on doit considérer l'apport de fer à la moelle érythroïde comme suboptimal.

⁶appelée parfois aussi sidérophiline



Estimation de la réserve en fer: La mesure la plus pratique des réserves de fer du corps est la concentration plasmatique de ferritine, vu qu'elle permet la détection du premier stade de déficience en fer, c'est-à-dire une réduction des réserves de fer. Il est à présent démontré que la concentration plasmatique de ferritine est en relation linéaire avec les réserves du corps^{26,199,301} et elle constitue donc un test excellent de l'état nutritionnel ferrique. On l'a employée à des buts cliniques et épidémiologiques. Chaque µg de ferritine par litre de plasma équivaut approximativement à 10 mg de fer de réserve alors que

des chiffres inférieurs à 10-12 µg/L indiquent un épuisement à peu près total des réserves corporelles de fer^{71,170,199,321}. Dans une étude épidémiologique récente, on observa des hommes et des femmes normales aux Etats Unis (fig. 22)⁷². Chez les femmes, les valeurs restent basses jusqu'après la ménopause, après quoi elles se mettent à monter, sans doute à cause de la cessation des pertes liées aux règles. Chez les hommes, on observe une augmentation régulière des concentrations de ferritine pendant la vie adulte. Vu que les chiffres observés pendant la dernière partie de la vie sont plus élevées que celles observées dans les études basées sur des autopsies⁶², il est possible qu'elles aient subi des modifications par d'autres facteurs. A ce propos, il vaut la peine de noter qu'on observe des valeurs de ferritine plasmatique faussement élevées dans un grand nombre de maladies, dont maladies hépatiques, leucémies, lymphomes, cancers et infections³²¹. Cependant il n'y a pas d'autre situation que la carence en fer dans laquelle on observe une chute à des niveaux très bas, et une ferritine plasmatique inférieure à 12 µg/l. implique que les réserves de fer sont épuisées ou pratiquement épuisées. On peut obtenir des informations similaires à celles données par la concentration de ferritine plasmatique, et de manière plus directe, par l'examen histologique de la moelle osseuse, en recherchant les granules d'hémosidérine dans les cellules réticulo-endothéliales³⁷. Cependant, cette méthode histologique traditionnelle et fiable pour l'estimation de l'importance des réserves en fer du corps, et qui conserve son utilité pour l'examen clinique de patients individuels, ne se prête pas aux études épidémiologiques.

En résumé, les tests les plus utiles pour l'évaluation de l'état nutritionnel ferrique sont la concentration de ferritine plasmatique, le pourcentage de saturation de la transferrine plasmatique, la concentration de protoporphyrine érythrocytaire et la concentration d'hémoglobine. Les idées récentes concernant les relations entre ces divers indices et avec d'autres indices à divers stades de la déplétion en fer, sont schématisées à la figure 23. Pour le degré le plus léger de déficience en fer, c'est-à-dire une simple diminution du fer de réserve, la concentration plasmatique de ferritine est le seul moyen de mesure adéquat. Une fois que la déficience en fer est suffisamment sévère pour compromettre l'apport de fer à la moelle osseuse, le moyen d'estimation le plus pratique est l'association d'une chute du pourcentage de

saturation de la transferrine et d'une augmentation de la concentration de protoporphyrine érythrocytaire. Une augmentation de la concentration de protoporphyrine érythrocytaire indique que moins d'hémoglobine est synthétisée qu'en temps normal. On peut confirmer par la présence d'une concentration abaissée de ferritine plasmatique ou par l'absence de fer colorable dans la moelle osseuse, le fait que l'apport inadéquat de fer pour synthèse de l'hémoglobine est dû à une déficience en fer vraie, plutôt qu'à une entrave à la libération de fer vers le plasma, comme on le voit dans un grand nombre d'affections chroniques. L'apparition de modifications des indices érythrocytaires exige une déficience en fer d'un degré marqué, présente assez longtemps pour qu'une proportion significative de la population érythrocytaire montre les particularités morphologiques caractéristiques.

La différenciation entre une véritable déficience en fer et une libération freinée due à une inflammation chronique ou à d'autres affections chroniques⁵⁷, se fait en se basant sur plusieurs indices. Dans les infections, la capacité totale de fixation du fer (T.I.B.C.)⁸ est souvent réduite, plutôt qu'élévée, le pourcentage de saturation est habituellement inférieur à 15% et, indice important, la concentration de ferritine plasmatique est habituellement supérieure à 100 µg/l^{70,170,199,321}. Lorsqu'il y a, en même temps, carence en fer, la ferritine plasmatique est entre 20 et 50 µg/l. Il n'est pas difficile de faire la différenciation vis à vis des anomalies de synthèse de porphyrine ou de globine, vu que la concentration de ferritine plasmatique est normale ou élevée dans ces défauts, alors que tant la saturation de transferrine que la protoporphyrine érythrocytaire y sont normales.

⁸ en anglais "transferrin iron binding capacity" or "total iron binding capacity."

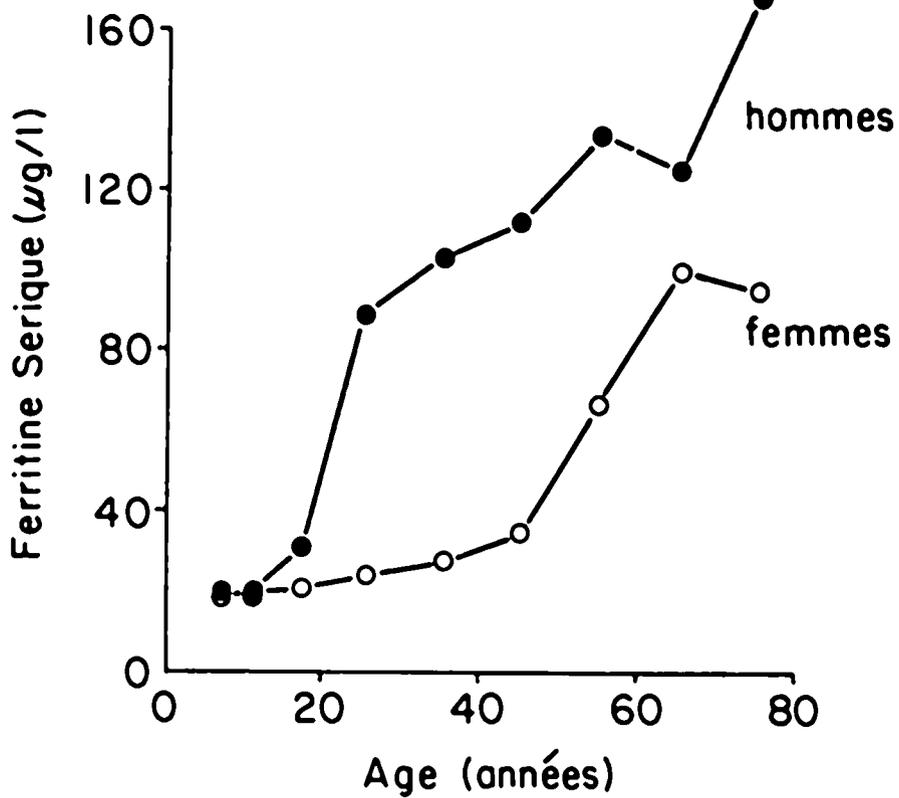


FIGURE 22

Valeurs médianes des concentrations plasmatiques de ferritine chez des sujets des deux sexes, de différents âges. [Données de Cook et al.,⁷² retracé par permission de l'Editeur, *Blood* (48:449,1976)].

MODIFICATIONS SÉQUENTIELLES AU COURS DU DÉVELOPPEMENT DE LA CARENCE EN FER.

	Normal	Déplétion en Fer	Erythropoïèse de Carence en Fer	Anémie Ferripriva
Réserves de Fer →				
Fer de l'Erythron →				
Fer de la Moelle R.E. (0-6)	2-3 ⁺	0-1 ⁺	0	0
TIBC* (μg/100cc)	330 ± 30	360	390	410
Ferritine Plasmatique (μg/l)	100 ± 60	20	10	<10
Absorption du Fer	normale	↑	↑	↑
Fer Plasmatique (μg/100cc)	115 ± 50	115	<60	<40
Saturation de la Transferrine (%)	35 ± 15	30	<15	<10
Sidéroblastes dans la Moelle (%)	40-60	40-60	<10	<10
Protoporphyrine Érythrocytaire (μg/100cc RBC)	30	30	100	200
Erythrocytes	normaux	normaux	normaux	Microcytaires et Hypochromes

* T.I.B.C. = Transferrin Iron Binding Capacity: capacité de liaison du fer par la transferrine.

FIGURE 23

Séquence des changements induits par une réduction graduelle du fer du corps. (Reproduit avec permission de *Iron Metabolism in Man*³⁷).

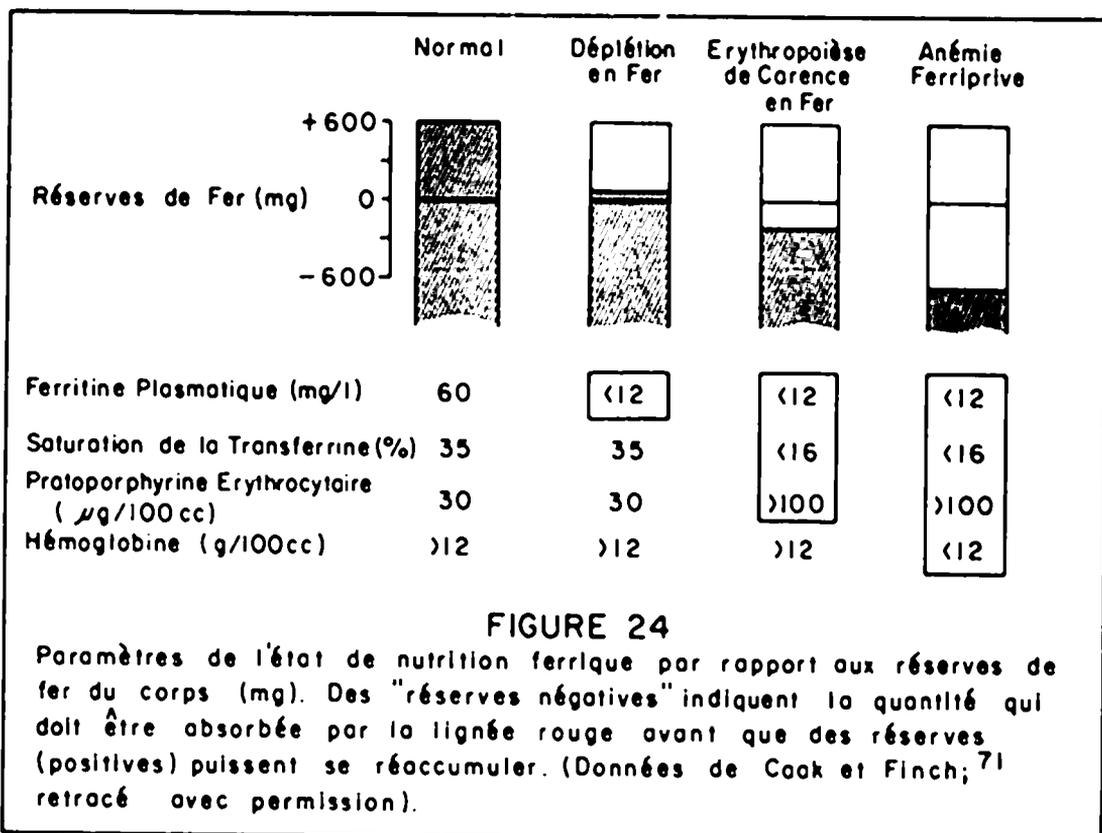
Estimation de l'Etat de Nutrition Ferrique d'une Population: Vu les fortes différences de sensibilité et spécificité des quatre mesures de l'état ferrique, on a essayé de les utiliser de façon intégrée pour définir avec plus de précision l'état nutritionnel ferrique de groupes de population. Cette information est particulièrement nécessaire pour évaluer l'efficacité des programmes de supplémentation et enrichissement en fer^{319,320}. Autrefois on avait l'habitude de déterminer le pourcentage de valeurs se situant en dehors des limites de la normale. Lorsqu'on fit cela dans une étude, on trouva que si une des mesures se trouvait dans la zone de "déficience en fer" on n'isolait qu'un faible pourcentage d'anémiques de plus (10,9%) que dans la population générale (8,3%)⁷². Lorsque deux valeurs étaient anormales, la prévalence d'anémie montait à 28% et quand trois l'étaient, on isolait 63% d'anémies. Il est cependant difficile d'appliquer de tels chiffres à d'autres populations vu qu'ils doivent être influencés par la prévalence d'autres causes d'anémie.

Dans une étude récente, on essaya par un processus de pondération, de donner leur valeur propre à chacune des mesures de l'état nutritionnel ferrique, afin d'estimer la distribution des réserves de fer d'une population donnée⁷¹. Dans ce modèle (fig. 24) on reconnaît quatre degrés dans l'état nutritionnel ferrique:

1. **Toutes les mesures sont normales.** La réserve corporelle de fer dans ce groupe s'obtient en supposant que chaque 1 µg de ferritine par dl de plasma équivaut à 10 mg de fer de réserves. C'est en fait, la moyenne pondérée, calculée pour cette relation comme on le fit dans diverses études^{24,170,301,321}. (Réserves calculées (mg) = ferritine plasmatique (µg/l) x 10).

2. **Déplétion du fer de réserve:** est présente lorsque la concentration plasmatique de ferritine est inférieure à 12 µg/l. Dans le but d'obtenir plus de précision on supposa que, si l'hémoglobine avait une concentration supérieure à 12 g/100 cc. et qu'une des deux autres mesures (saturation de la

transferrine ou protoporphyrine érythrocytaire) était anormale, cela traduirait l'absence de fer de réserve.



3. **Déficit latent d'hémoglobine:** est présent lorsque la situation est semblable à (2), à part que la saturation de transferrine et la protoporphyrine érythrocytaire sont dans la zone des déficiences en fer. Ceci implique, pense-t-on, un déficit de fer hémoglobinique de 150 mg.

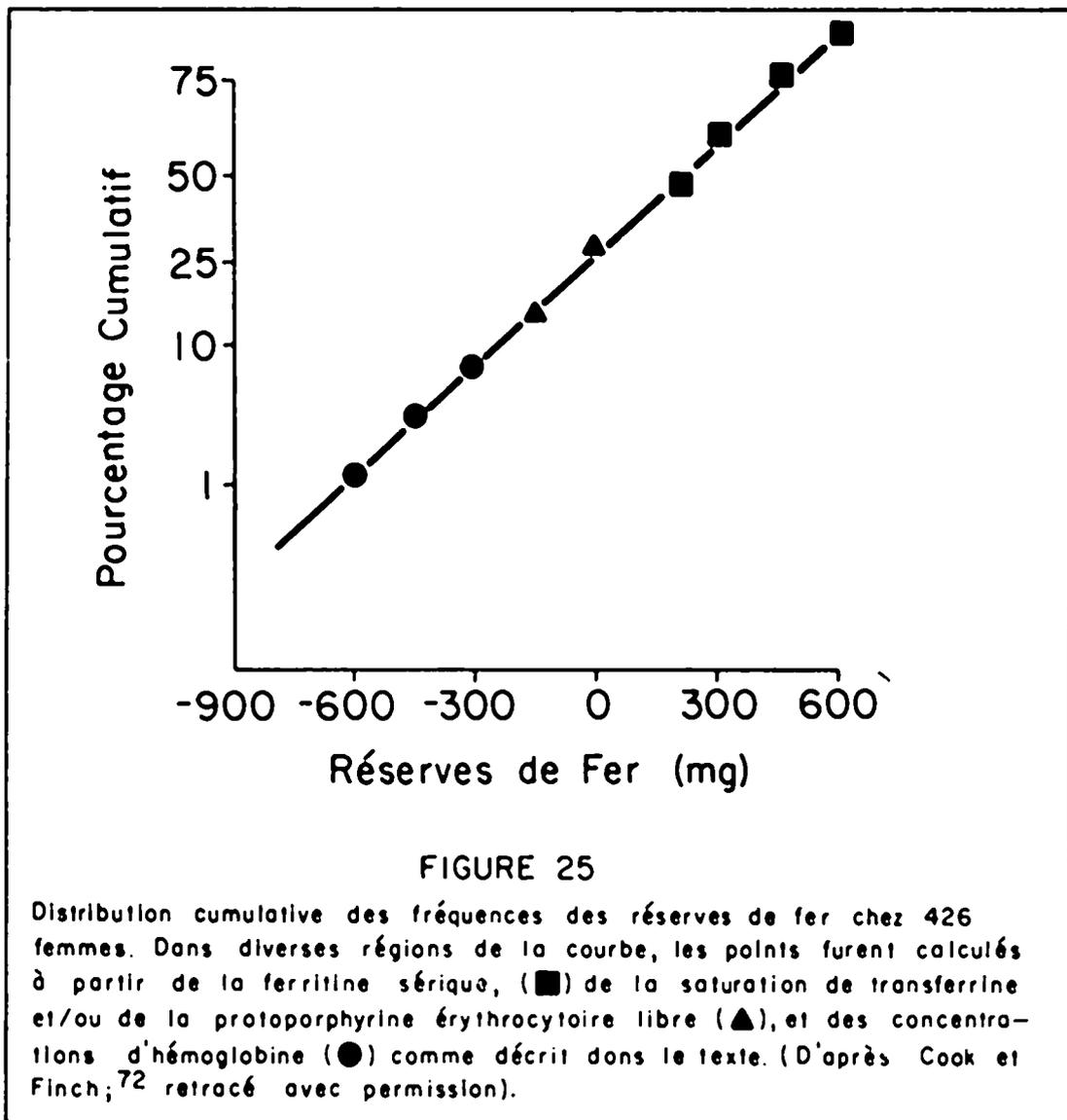
4. **Déficit patent d'hémoglobine:** est présent lorsque la concentration d'hémoglobine est inférieure à 12 g/100 cc.

Le déficit peut se calculer en se basant sur le fait que 1 g. d'hémoglobine par 100 cc. chez une femme de 70 kgs équivaut à 150 mg. de fer. Si le taux d'hémoglobine d'une femme normale est de 14 g/100 cc., un taux entre 11 et 12 g. représente un déficit de fer hémoglobinique de 300 mg, un taux entre 10 et 11 g., un déficit de 450 mg, etc. . .

Sur la base de ces approximations, on a construit une distribution cumulative des fréquences de réserves de fer dans une étude épidémiologique effectuée sur 426 femmes dans le Nord Ouest des Etats Unis (fig. 25)⁷². La médiane des réserves de fer calculée fut de 220 mg., avec les pourcentages les plus bas et les plus hauts se situant à 240 mg. et 700 mg respectivement.

Bien que le modèle donne des résultats plausibles, il est basé sur un grand nombre d'hypothèses, dont la principale est la nature quantitative de la relation entre la concentration de ferritine plasmatique et l'importance des réserves en fer du corps. Il faut donc traiter prudemment les résultats obtenus avec ce modèle, jusqu'à ce qu'il ait été testé davantage. A ce propos, il sera intéressant, à l'avenir, d'évaluer l'effet des stratégies de supplémentation et d'enrichissement en fer, non seulement sur chacune des mesures du métabolisme du fer mais aussi sur la distribution cumulative des fréquences des réserves de fer calculée à partir de diverses mesures.

De plus, dans de telles études, il sera important d'évaluer l'effet de l'enrichissement en fer du régime sur les populations d'hommes adultes disposant de réserves de fer élevées, vu que le risque possible de surcharge en fer a provoqué de vives controverses dans les pays développés³⁷.



VI.

PREVENTION DE LA CARENCE EN FER

On peut prévenir la carence en fer, soit en identifiant les membres vulnérables de la population, et en leur administrant des suppléments de fer, soit en enrichissant l'alimentation avec du fer de manière à améliorer la nutrition ferrique de toute la population.

Supplémentation en fer

La supplémentation est l'administration de fer sous forme médicinale. Ceci est souvent la seule méthode possible lorsqu'il y a des besoins importants à satisfaire sans délai appréciable, comme cela se voit pendant la grossesse^{13,166,320}. La fréquence de l'anémie pendant le troisième trimestre, définie selon le critère OMS: hémoglobine inférieure à 11 g/100 cc. a été étudiée dans de nombreux pays pendant les dernières années^{68,272,316,329}. Les échantillons testés furent prélevés, le plus souvent parmi des femmes de couches socio-économiques inférieures qui se présentaient aux consultations des hôpitaux et consultations prénatales et ne constituaient donc pas nécessairement un échantillon représentatif de la population en général; cependant la fréquence de l'anémie dans ces groupes particuliers fut extrêmement élevée dans divers pays (tableau VIII).

TABLEAU VIII

POURCENTAGE DE FEMMES ENCEINTES AU TROISIEME TRIMESTRE
PRESENTANT UN TAUX D'HEMOGLOBINE INFERIEUR A 11 g/100 cc.
(Données de Baker et De Maeyer¹³).

Pologne	22	Inde	
Amérique Latine (7 pays)	25	- Vellore	56
		- Delhi	80
Venezuela	37	Israel	47
Mexique	27	Birmanie (Rangoon)	84

En dépit de la probabilité du rôle adjuvant d'autres déficiences et en particulier de la carence en folate, dans l'étiologie de l'anémie en beaucoup d'endroits, il vaut la peine de noter qu'on observa une saturation de transferrine de moins de 15% chez 40% à 50% des femmes étudiées¹³.

Ces chiffres soulignent par conséquent la nécessité d'une supplémentation en fer pendant la grossesse²⁶⁶, et indiquent aussi qu'il y a de nombreuses régions du monde où le fer devrait être associé à une supplémentation en folate. Dans ce contexte, il faut insister sur le fait que bien que la nécessité de suppléments de fer soit la plus pressante dans les pays en voie de développement, elle existe aussi dans les sociétés riches. Ce point fut mis en lumière par une étude de Svanberg et al.²⁸², faite en Suède (1975). Ils observèrent une chute progressive des taux d'hémoglobine et de l'hématocrite chez un groupe de femmes prenant un placebo (fig. 26). Ceci s'accompagnait d'une chute du fer plasmatique et d'une augmentation de la capacité totale de fixation du fer (TBIC), et, par conséquent, d'une chute nette de la saturation de transferrine (fig. 27). Ces changements furent nettement

atténués parmi les femmes prenant 200 mg de fer ferreux⁸ tous les jours. A la moitié de la grossesse, il y eut une chute modeste du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite, mais ces valeurs remontèrent de façon continue jusqu'à la fin de la grossesse. Le taux plasmatique de fer resta virtuellement inchangé tout au long de la grossesse mais il y eut une légère diminution de la saturation de transferrine. Ceci est dû au fait que la capacité totale de fixation du fer, qui reflète la concentration de transferrine en circulation, augmenta de façon continue au cours de la grossesse. Cette augmentation fut sans doute due à un phénomène hormonal et ne doit pas être attribuée à une déficience en fer. Une étude qui mesura la concentration de ferritine plasmatique à divers stades de la grossesse (fig. 28)^{114a} contribua à faire comprendre les modifications qui ont lieu pendant la grossesse.

⁸200mg de fer ferreux équivaut à un peu plus de 500 mg. de sulfate ferreux anhydre ou à 668 mg. de $\text{SO}_4\text{Fe} + 7\text{H}_2\text{O}$; poids légèrement différents suivant le poids de l'anion, en cas d'emploi de sels différents.

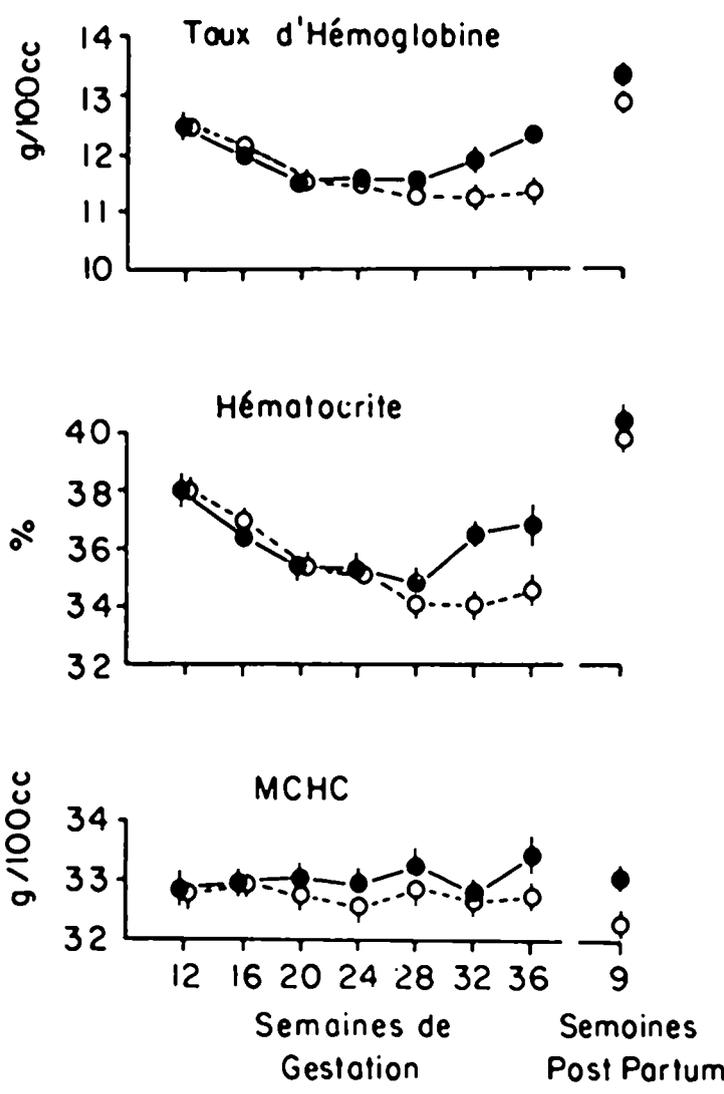


FIGURE 26

Moyennes (\pm écart type) des taux d'hémoglobine, hématoците et MCHC chez des femmes enceintes traitées par placebo (cercles blancs) ou 200 mg de fer ferreux (cercles noirs) tous les jours. (D'après Svanberg et al.²⁸²).

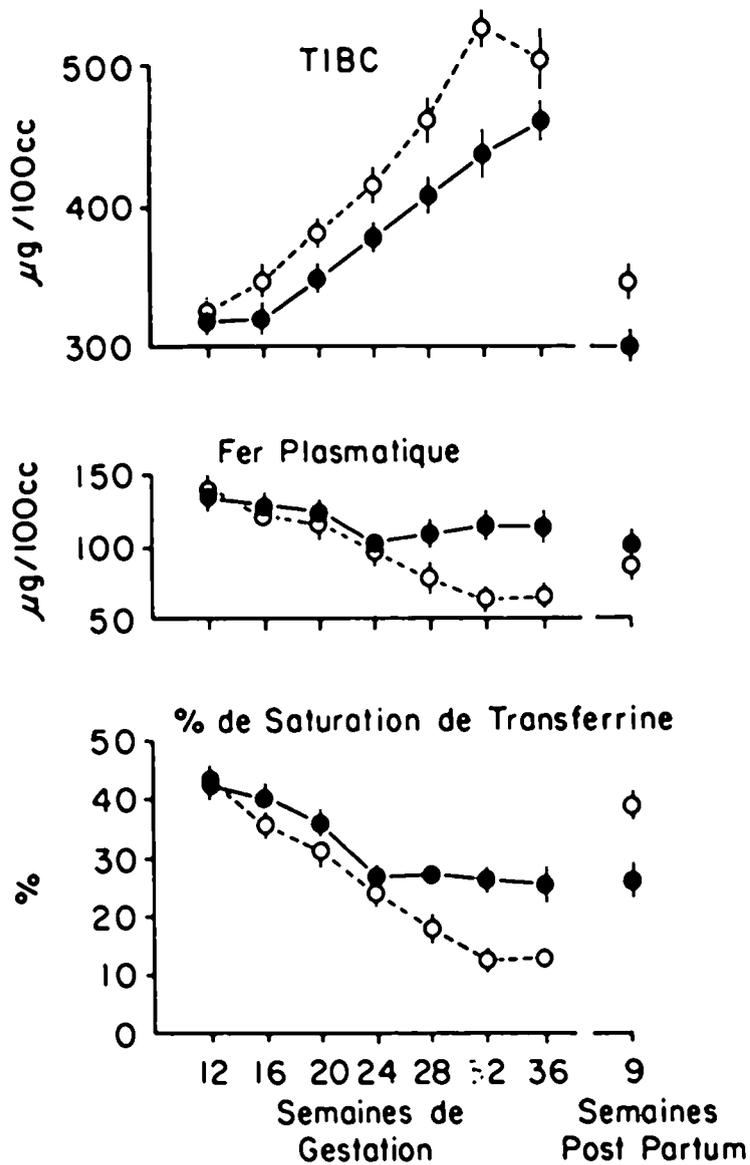
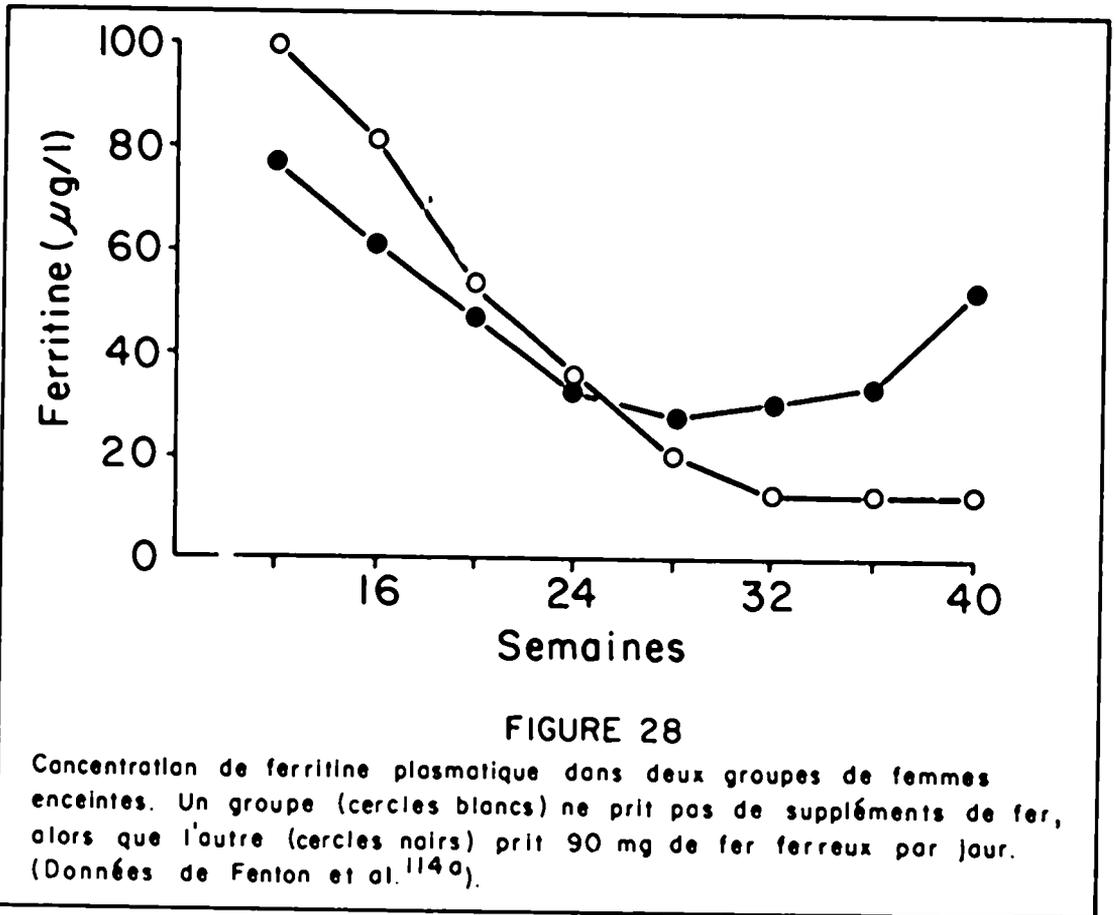


FIGURE 27

Moyennes (\pm écart type) de la capacité totale de liaison du fer (TIBC). Concentration de fer plasmatique et % de saturation de la transferrine chez des femmes enceintes traitées au placebo (cercles blancs) ou 200mg de fer ferreux (cercles noirs) tous les jours. (D'après Svanberg et al. 282).



Chez les femmes ne prenant pas de suppléments de fer, il y eut une chute progressive de la ferritine à partir de la douzième semaine et on observa des valeurs, à terme, de l'ordre de 13 µg/l. Cette chute refléta probablement la mobilisation du fer des réserves. Par contre, un groupe recevant 90 mg. de fer ferreux par jour avait maintenu un taux plasmatique moyen de ferritine, à terme, de 50 µg/l.

On a acquis quelques idées pratiques sur les doses de fer requises pour cette supplémentation au cours de la grossesse, par des études au cours desquelles on avait mesuré l'absorption du fer à divers stades de la grossesse. Dans une étude, l'absorption d'une petite dose (0,56 mg) de fer ferreux fut mesurée à divers stades de la grossesse. Il y eut peu de modification de l'absorption pendant le premier trimestre mais une augmentation considérable pendant les deuxième et troisième trimestres (fig. 29).

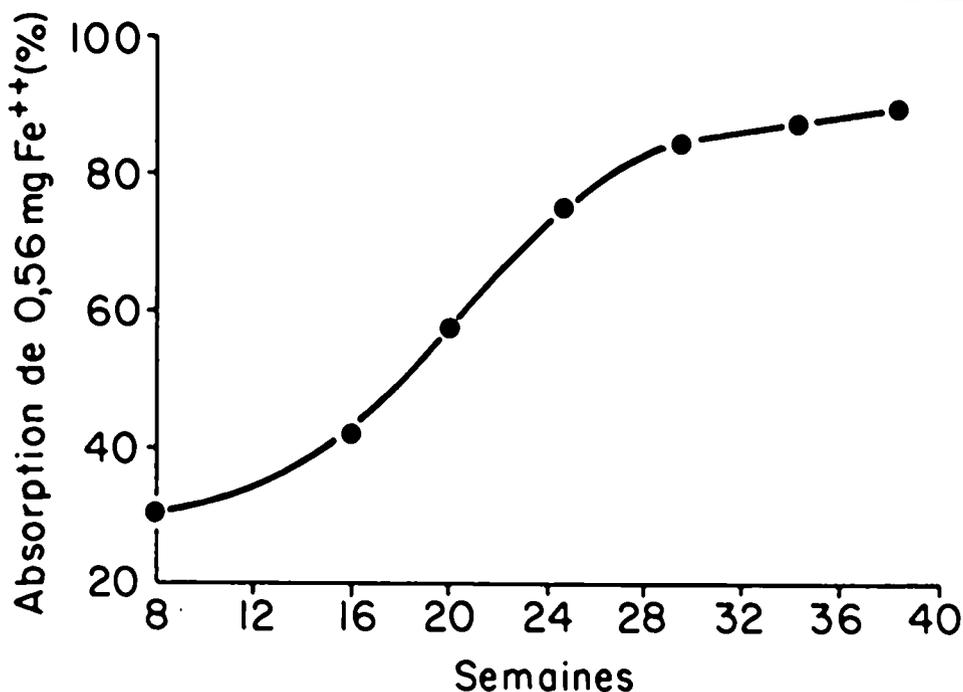


FIGURE 29

Modifications d'absorption du fer pendant la grossesse (de Heinrich et al. 150).

Svanberg et al. obtinrent des résultats quelque peu différents, dans une étude au cours de laquelle ils mesurèrent l'absorption d'une dose de 30 mg. de fer ferreux administrée en même temps qu'un repas type de 450 kcal à divers stades de la grossesse. L'absorption fut, en fait diminuée pendant le premier trimestre par rapport à un niveau normal de 7,2% à 1,5%. Au deuxième trimestre, elle était de 5,8% et ce n'est qu'au troisième trimestre, qu'elle monta à 14,6%. Des données récentes suggèrent que dans les pays développés, il y a une augmentation de consommation d'énergie pendant la grossesse: de 1.700 kcals./jour au début à 2.100 kcals./j. à la fin. Vu que le contenu en fer des régimes alimentaires de type occidental est extrêmement constant à 6 mg/1.000 kcals.,^{19,323}, ceci représente une consommation de 12,6 mg. de fer/jour, y compris 0.75 mg. de fer hémique, dont 33% seraient probablement absorbés. Les calculs basés sur toutes ces données suggèrent que l'absorption totale de fer pour les trois trimestres s'élèverait respectivement, à 0,9 mg., 2,7 mg. et 6,5 mg. à partir d'un régime alimentaire supplémenté de 30 mg. de fer ferreux. Bien qu'on ait fait certaines suppositions pour ces calculs, les chiffres suggèrent que le supplément journalier de 30 mg. de fer, donné avec la nourriture par Svanberg et al.²⁸², n'était pas vraiment suffisant pour répondre aux besoins de la grossesse, et ceci, en particulier pendant le deuxième trimestre. Si le supplément de fer avait été pris entre les repas plutôt qu'avec les repas, l'absorption aurait probablement presque doublé⁴², mais il se peut que les suppléments n'eussent pas été pris aussi régulièrement, vu qu'il est beaucoup plus facile de se rappeler de prendre un médicament prescrit aux repas plutôt qu'entre les repas. Une mauvaise adhérence au traitement est, de loin l'explication la plus probable pour l'échec d'un régime prophylactique ou thérapeutique basé sur une préparation de fer. Dans une étude, à peine 68% d'un groupe de femmes enceintes prirent leurs suppléments de fer selon l'ordonnance, et de celles dont l'hémoglobine était inférieure à 12 g/100 cc. à terme, à peine 25% les prenaient³⁶.

En termes pratiques, le dosage journalier de fer requis pendant la grossesse est affecté par diverses considérations. Dans les populations à haute fréquence de carence en fer, beaucoup de femmes commencent leur grossesse avec un certain degré d'anémie. Dans de telles conditions, un dosage élevé

d'un sel de fer bien absorbé est de toute évidence nécessaire. Par contre, dans beaucoup de pays développés, la plupart des femmes ont un taux d'hémoglobine normal au début de la grossesse et en ont une réserve de 200 à 300 mg.

Le supplément nécessaire en de tels cas est moindre, vu qu'il suffira d'une dose journalière couvrant l'augmentation de besoins liés à la grossesse, lesquels atteignent pendant le deuxième et le troisième trimestres, 5 à 6 mg/jour. Cette prise devrait avoir lieu en une fois, avec un repas, afin d'assurer la meilleure adhérence au traitement. Dans les pays scandinaves, la plupart des femmes non anémiques prennent 100 mg/jour. de fer, sous forme de sulfate ferreux (à libération lente), depuis la moitié de la grossesse jusqu'à terme. La raison de ce dosage est la suivante: aux cliniques prénatales il est souvent difficile de savoir si une femme souffre de la carence en fer vu qu'on ne fait qu'un dosage d'hémoglobine. C'est pourquoi on choisit un supplément à dose suffisante pour répondre aux besoins de la grossesse et corriger des degrés mineurs de carence en fer. Une autre méthode consisterait à donner une dose journalière de fer plus faible sous forme d'un sel ferreux ordinaire, vu que l'adhérence au traitement est affectée par les effets secondaires qui sont pour leur part liés aux doses.

Bien que l'administration de suppléments ait un rôle majeur à jouer dans les pays en voie de développement, où la carence en fer est fréquente, il y a de nombreuses régions où les schémas de dosages recommandés dans les pays occidentaux ne peuvent s'appliquer. Ceci, parce qu'un grand nombre de femmes commencent leur grossesse sans réserve de fer et souvent avec un déficit d'hémoglobine. De plus elles ne se présentent souvent que dans la dernière partie de la grossesse ne laissant ainsi que peu de temps pour une éventuelle intervention. Ceci est bien illustré par deux études faites en Inde^{3,272,273}. Dans la première on donna, sous supervision, diverses doses de fer, sous forme de fumarate ferreux, une fois par jour pendant douze semaines, la plupart des femmes recevant aussi des suppléments de folate et de vitamine B12²⁷². On observa les meilleurs résultats pour une dose unique de 240 mg/jour. Mais même dans ce groupe, le taux d'hémoglobine ne dépassa pas 11 g./100 cc. chez 50% des femmes. Ces résultats peuvent s'expliquer si l'on sait

que les besoins totaux pour la période de prise de supplément s'élevaient à 15 mg, soit plus du double de ce qui pouvait être absorbé à partir d'une dose de fer unique^{229,282}. Dans une deuxième étude, une dose journalière de 120 mg. de fer par jour sous forme de sulfate ferreux (Fersolate, Glaxo Labs., India) pendant 10 à 12 semaines causa une augmentation moyenne de la concentration d'hémoglobine, de 1,12 g/100 cc. chez un groupe de femmes enceintes à 26 ± 2 semaines de gestation. Les calculs basés sur ces données suggèrent que pas plus de 3,24 mg. du fer administré avait été utilisé chaque jour pour la production d'hémoglobine, alors que le chiffre correspondant pour un traitement au fer - dextran intramusculaire en injections répétées, s'élevait à 5,18 mg (Imferon, Tata Fison, India Ltd.)²⁷³. La raison d'une malabsorption relative du fer par ces femmes n'a pas été élucidée, mais les résultats montrent les dangers d'extrapoler des résultats d'un pays à l'autre. Si on utilise un supplément de fer, son efficacité doit être éprouvée sur le terrain, dans un échantillon représentatif du groupe auquel il sera administré. Ce n'est que de cette manière qu'on peut définir un dosage correct.

Le fer parentéral constitue une alternative aux préparations par voie orale dans ces régions où les besoins journaliers de la grossesse sont élevés. Cependant, cela n'est pas une solution pratique, vu que ces préparations sont chères et peuvent causer des réactions sévères. Ce qu'il faudrait découvrir serait une préparation stable de fer à prendre par voie orale une fois par jour, qui soit bien absorbée et qui n'ait pas d'effets secondaires désagréables³⁵. On a calculé que, si une femme de 50 kg. se présente à 24 semaines avec une hémoglobine de 8 g/100 cc., ses besoins de fer, pour le reste de la grossesse s'élèvent à 1.250 mg de fer effectivement absorbés.

Cela signifie qu'elle devrait être traitée pendant une centaine de jours de manière à absorber 12,5 mg/jour.¹³⁵

Bien qu'il soit possible d'obtenir ceci par un supplément unique journalier de 175 mg. de fer, sous forme d'un sel ferreux soluble, une certaine proportion des sujets présentera, sans doute à ce dosage, des effets secondaires gastrointestinaux²⁷⁰. Quand de tels effets secondaires se manifestent, beaucoup de femmes cessent de prendre les

comprimés et peuvent même cesser de se présenter aux consultations prénatales. Il faut donc envisager d'autres méthodes. On considère actuellement l'usage des préparations à libération lente, lesquelles causeraient moins d'effets secondaires. Bien que l'efficacité des diverses préparations actuellement en vente n'ait pas été scientifiquement étudiée, l'une d'entre elles, tout au moins, est absorbée au même degré que le sulfate ferreux, lorsqu'elle est prise à jeun, et 30% mieux que le sulfate ferreux lorsqu'elle est prise avec de la nourriture^{137,255}. Et elle produit beaucoup moins d'effets secondaires²⁵⁵. Il faudrait encore mettre au point et produire des préparations d'un coût modique, similaires à celles des composés de fer courants.

Enrichissement en fer:

Le terme "enrichissement" décrit un "procédé pour lequel on ajoute un nutriment^{*} à des aliments pour maintenir ou améliorer la qualité du régime alimentaire d'un groupe, d'une communauté ou d'une population."³¹⁸

C'est une méthode de coût modique susceptible d'application à de vastes groupes de population, et qui a l'avantage de ne pas exiger l'identification ni la coopération des individus, atteints ou menacés de carence, comme c'est le cas pour l'administration de suppléments. Les programmes d'enrichissement présentent cependant de nombreux problèmes théoriques et pratiques. Ceci est particulièrement vrai pour l'enrichissement en fer, et dans les dernières années un grand nombre de rapports a discuté ces problèmes et a mis au point des guides pour la planification et l'exécution de tels programmes^{13,166,316,320}. Pour qu'un programme de fortification alimentaire soit efficace, divers aspects doivent être réglés au préalable (tableau IX).

*Le terme nutriment, admis par le dictionnaire Robert, signifie substance nutritive (vitamine A, fer, etc.) contenue dans un aliment. En anglais, "nutrient."

TABLEAU IX

MESURES POUR LA REUSSITE DE
L'ENRICHISSEMENT EN FER DES ALIMENTS

1. Caractériser l'alimentation en fer de la population.
 2. Sélectionner un composé de fer approprié.
 3. Choisir un véhicule convenable.
 4. Etablir l'acceptabilité de l'aspect, du goût et la date limite du véhicule fortifié et des repas typiques contenant ce véhicule.
 5. Mesurer l'absorption du fer des repas contenant le véhicule enrichi.
 6. Vérifier l'efficacité de l'enrichissement par un essai sur le terrain.
 7. Surveiller l'alimentation en fer après l'administration.
-

L'état nutritionnel ferrique initial de la population doit être évalué avant qu'on ne mette en train un tel programme. A ce propos, il est particulièrement important de définir la fréquence de la carence en fer chez les femmes enceintes vu qu'elles constituent un guide utile de l'état nutritionnel ferrique de la population en général. Si sa fréquence est telle qu'une intervention s'impose, il convient d'obtenir un complément d'information sur l'étiologie de cette déficience ainsi que des déficiences associées. Dans ce contexte, il faut distinguer clairement entre pays industrialisés et pays en voie de développement. Dans les premiers, la nutrition ferrique est en relation étroite avec la consommation calorique vu que le contenu des régimes alimentaires de type occidental est très constant, à 6 mg. de fer pour 1000 cal. environ^{19,323}. Cependant, dans les pays en

voie de développement il convient d'accorder une attention spéciale aux pertes de fer non physiologiques, comme l'infestation par ankylostomes, et à la nature du régime alimentaire, vu qu'une carence nutritionnelle en fer peut être due à une faible ingestion de fer, à une biodisponibilité basse du fer alimentaire ou à une combinaison des deux facteurs^{258,320}.

Si la carence en fer est essentiellement le résultat de l'infestation par ankylostomes, il faut s'attendre à ce que les effets de la fortification en fer puissent être en partie faussés par le fait qu'une augmentation d'absorption de fer et, donc, de formation d'hémoglobine perdra ses effets, du fait de la perte simultanée de fer hémoglobinique par l'intestin. S'il s'agit d'un problème de biodisponibilité, il faut faire une distinction entre le fer intrinsèque dans le régime alimentaire et la contamination extrinsèque comme celle due à la poussière. Certains régimes contiennent une grande quantité de fer de contamination qui n'est pas absorbé, alors que la biodisponibilité du fer intrinsèque restant, peut être très bonne¹³⁸. Si tel est le cas, l'enrichissement de l'alimentation avec du fer pourrait être utile. D'autre part, si le fer intrinsèque est peu biodisponible (par exemple, l'alimentation à base de maïs), l'enrichissement en fer n'a que peu de chances d'être efficace, vu que le fer ajouté sera aussi mal absorbé que le fer intrinsèque³⁷. Dans de telles circonstances, il peut être plus approprié d'améliorer l'absorption du fer alimentaire intrinsèque, par exemple, en augmentant la consommation d'acide ascorbique. Ceci augmente l'absorption du fer alimentaire intrinsèque, pour autant que l'acide ascorbique n'est pas détruit dans la préparation des aliments. L'acide ascorbique résiste à l'ébullition mais il est détruit par les températures plus élevées de la cuisson au four²⁵⁸. L'acide ascorbique est, cependant, assez coûteux et on cherche actuellement des solutions de rechange efficaces mais moins coûteuses.

Le choix d'un composé de fer adéquat est de la plus haute importance, vu qu'il est à présent clair que beaucoup de ceux qu'on a utilisés dans le passé, comme le fer réduit en grosses particules, l'orthophosphate et le pyrophosphate ferriques, sont tous mal absorbés^{75,106}. Lorsqu'on veut mesurer les qualités d'un composé nouveau il est utile de comparer son efficacité en regard du sulfate ferreux, qui est

hautement biodisponible. On a employé diverses méthodes pour ces comparaisons¹⁹⁶. On a beaucoup utilisé le poulet et le rat, pour tester la biodisponibilité relative des différents composés de fer^{236,237,238}, mais des différences entre espèces et des difficultés méthodologiques ont rendu impossible l'interprétation de ces données, et à présent on concentre l'attention sur des tests "in vitro," afin de mesurer la solubilité relative d'un grand nombre de composés du fer ainsi que du fer alimentaire dans l'acide chlorhydrique^{27,31,239}, dans des mélanges de pepsine et d'acide chlorhydrique²²⁷ et dans du suc gastrique^{27,202}. Cependant le dernier mot appartiendra à la mesure directe de la biodisponibilité chez l'homme qui consomme les repas habituels de la population concernée. Les composés actuellement utilisés sont répertoriés au tableau X.

Les données actuelles suggèrent que le fer de toutes ces sources est relativement bien absorbé. Les problèmes anciens liés à la mauvaise absorption des poudres de fer ont été surmontés en réduisant la taille des particules. Si la taille des particules du fer réduit est suffisamment petite, ce fer est absorbé aussi bien que le fer du sulfate ferreux, lorsqu'on le cuit dans de petits pains⁷⁵. On a aussi montré que l'absorption relative du fer dans l'orthophosphate ferrique est affectée de la même façon par la dimension des particules. La surface de réaction et la vitesse de dissolution dans l'acide chlorhydrique sont des bases de prédiction plus sûres. Dans le choix d'un composé, il y a d'autres considérations importantes, comme la tendance à réagir avec le véhicule ou avec d'autres composants de la nourriture. Ainsi on peut rencontrer des difficultés à disperser des poudres de fer de densité élevée de manière homogène dans les aliments en poudre; et le fer métallique peut être enlevé par les aimants employés pour enlever les contaminants métalliques pendant la préparation industrielle des aliments^{166,196}. D'autre part, des composés moins inertes comme le sulfate ferreux peuvent être associés à un grand nombre de modifications indésirables pour des aliments, notamment l'apparition de couleurs, odeurs et goûts anormaux. Un des composés le plus récemment testé, l'EDTA sodium-fer semble prometteur. Il a l'avantage d'être stable, de s'échanger avec le fer non-hémique, et du fait qu'il est moins susceptible aux ligands inhibiteurs des "mauvais" régimes alimentaires, plus de fer non-hémique est ainsi absorbé du

pool de fer non-hémique présent dans le repas que si l'enrichissement avait été fait au sulfate ferreux^{121,191,209,216,294,295}.

Le choix d'un véhicule pour le fer d'enrichissement dépend d'un grand nombre de facteurs. Cela doit naturellement être un constituant de la nourriture consommée par une partie importante de la population et manufacturé, de préférence, dans un petit nombre de centres de production de sorte que le processus d'enrichissement puisse être suivi et inspecté régulièrement. Dans les pays occidentaux les denrées alimentaires le plus fréquemment enrichies sont les farines et on estime qu'on peut ajouter 88 mg. de fer réduit par kilo de farine de blé sans affecter ses qualités de goût et de conservation³. En Angleterre la consommation moyenne de farine est d'1.5 kg/personne, par semaine; aux Etats-Unis on n'en consomme que la moitié^{52,119}. De nombreux aliments pour enfants et laits en poudre sont enrichis au moyen de diverses préparations de fer. La biodisponibilité de ce fer est considérablement améliorée par l'addition d'acide ascorbique (fig. 30)^{92,95,258}. Les boissons sont aussi des véhicules à considérer pour l'enrichissement en fer et ont l'avantage qu'on peut les diriger vers certains groupes cible, vu que ces boissons sont habituellement consommés par des segments bien identifiables de la population. Dans d'autres pays, des problèmes peuvent se poser du fait de la décentralisation de la production alimentaire et parce que certains aliments de base ne se prêtent pas à l'enrichissement par le fer. Par exemple, on lave souvent le riz avant cuisson, ce qui peut enlever le fer d'enrichissement. Le sel de table et le sucre sont également des véhicules à considérer. Un problème pratique pour le sel est sa tendance à changer de couleur lorsqu'il est enrichi au fer, avec ou sans acide ascorbique, particulièrement dans les climats chauds et humides^{258,259,260}. Ceci est surtout vrai pour le gros sel à cuire. Le problème peut cependant être résolu, au moins en partie^{226,260} et on a déjà publié les résultats de deux essais de sel enrichi au fer^{225,281}. Le fait que le sucre s'ajoute souvent au thé ou au café limite le choix des composés de fer, vu que les tannins réagissent avec le fer pour donner des colorations noires ou bleues¹⁰¹. Avec le café, le fer-EDTA n'est pas sujet à cet inconvénient. En Thaïlande on réussit à fortifier une sauce de poisson, au fer-EDTA, mais l'usage de cette sauce s'avéra fort variable d'une région à l'autre¹²¹.

TABLEAU X

FORMES DE FER EMPLOYEES POUR L'ENRICHISSEMENT
(AVEC CÔÛTS RELATIFS^a)¹⁶⁶

COMPOSES EMPLOYES FREQUEMMENT

Sulfate ferreux (1.0)
Poudres de fer:
 (a) fer réduit (2.3)
 (b) fer electrolytique (4.5)
 (c) fer carbonyle (4.9)
Orthophosphate ferrique (2.5)

COMPOSES UTILISES MOINS FREQUEMMENT

Fumarate ferreux (3.5)
Gluconate ferreux (5.0)
Pyrophosphate de fer et sodium (2.90)
Citrate ferreux (11.0)
Glycérophosphate de fer (17.6)

COMPOSE DE FER EXPERIMENTAL

Fer - EDTA Sodique (4.2)

^aLa biodisponibilité relative des composés de fer a été prise en considération dans l'estimation des coûts.

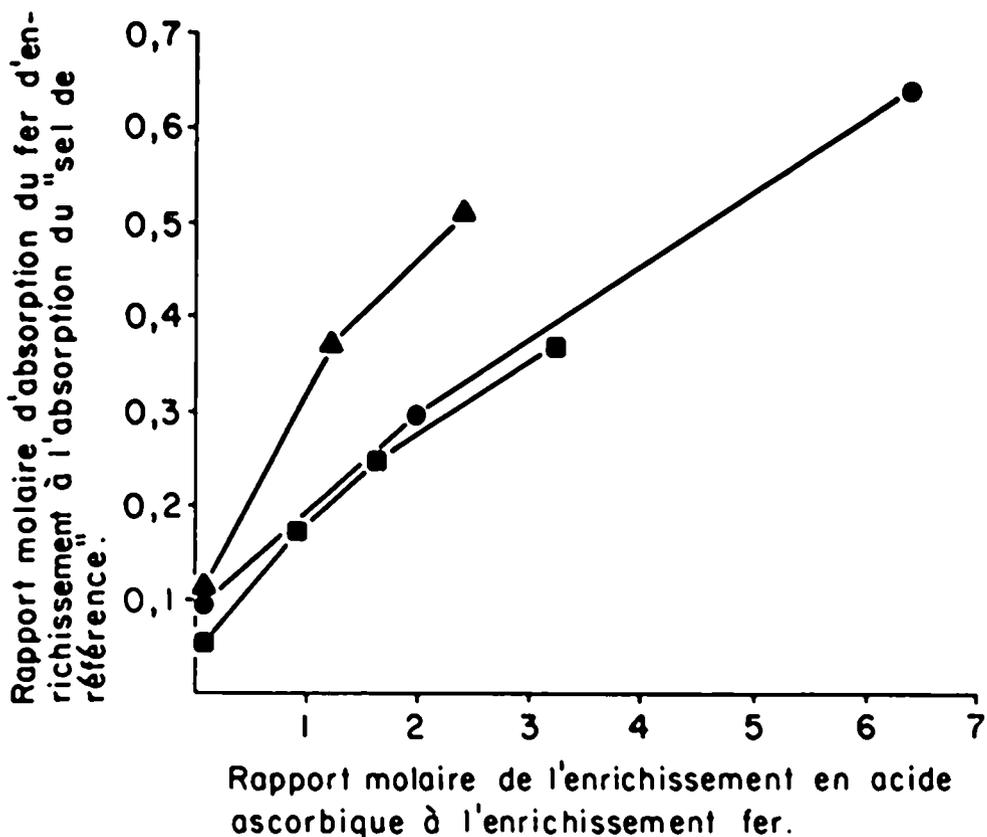


FIGURE 30

Amélioration de l'absorption du fer d'enrichissement par l'augmentation de la proportion d'acide ascorbique par rapport au fer. Le rapport de la quantité de fer absorbée à partir de l'aliment enrichi, à la quantité absorbée à partir d'une dose type d'ascorbate ferreux, fut employé comme mesure de l'absorption de fer, vu que le rapport introduit une correction pour les variations individuelles d'état nutritionnel ferrique. (Legende: ● lait pour nourrissons; ▲ farine pour enfant B; ■ farine pour enfant C). (D'après Derman et al.⁹⁵).

Les coutumes alimentaires locales, y compris l'usage de condiments comme le glutamate de soude et les poudres de curry peuvent présenter des occasions d'enrichissement: toutes les possibilités doivent être examinées avant de prendre une décision. Comme on l'a dit auparavant, le choix final dépendra non seulement du degré d'absorption du fer ajouté mais aussi de l'acceptabilité du véhicule enrichi, et du goût et des qualités esthétiques des repas typiques contenant ce

véhicule, ainsi que des qualités de conservation. En plus des réactions avec les tannates et d'autres composés phénoliques, une coloration noirâtre peut se produire par réaction du fer avec divers composés soufrés, et diverses réactions oxydatives peuvent être catalysées, provoquant des odeurs, goûts et couleurs inacceptables^{166,320}.

Quand on a choisi un composé de fer et un véhicule adéquats on doit s'attendre à ce que la biodisponibilité du fer ajouté soit similaire à celle du fer non hémique alimentaire de la nourriture, vu que le fer ajouté entrera dans le pool commun. Ceci doit cependant être démontré, d'abord par des études par radio-isotopes, ensuite par un essai sur la population considérée^{33,73}. L'essai sur le terrain établira le bon fonctionnement du système de distribution et dira si le niveau d'enrichissement est suffisant pour lutter contre la carence en fer. Après introduction de l'enrichissement, il est essentiel de mettre en oeuvre une surveillance à long terme de l'état nutritionnel ferrique de manière à établir si le programme est efficace.

Une considération finale concernant tout programme d'enrichissement est la question d'innocuité. Ainsi les programmes de suivi doivent avoir une fonction double. Non seulement ils doivent se préoccuper du segment de population comprenant femmes et enfants, qui sont censés bénéficier du programme d'enrichissement au fer dans le régime alimentaire mais ils doivent porter une attention égale aux hommes adultes, aux réserves de fer suffisantes, afin d'assurer qu'ils n'accumulent pas de quantités excessives de fer. Deux groupes sont exposés à un risque en cas d'excès: les sujets porteurs du gène mutant pour la maladie par mise en réserve excessive de fer: l'hémochromatose idiopathique, et les thalassémiques³⁷. La source de fer dans la thalassémie majeure dépend des conceptions qui dirigent le traitement. Dans les pays développés, le fer provient essentiellement de transfusions vu que la règle actuelle est de maintenir le taux d'hémoglobine au-dessus de 10 g/100 cc.³⁷ Quand on fait cela, on empêche fortement la résorption de fer à partir de l'intestin¹⁵⁴. D'autre part, l'intestin est la source majeure, sinon la seule source de fer dans les régions en voie de développement, vu qu'on n'y utilise pas le traitement par

transfusions. Dans de telles circonstances, les patients succombent à un âge précoce et il est improbable que l'enrichissement puisse modifier le cours des choses. Plus exposés au risque sont les individus à thalassémie intermedia et autres syndromes thalassémiques qui sont moins affectés hématologiquement et cependant, absorbent un excès de fer²³⁵. Par exemple, on observe de 20 à 30% d' α thalassémie en Thaïlande, alors que la fréquence de la β thalassémie est de 3 à 9%; celle de l'hémoglobine E, de 13%, et celle de l'hémoglobine Constant Spring de plus de 4% dans la population^{301a}. Au total, on a estimé qu'il y a 500.000 individus en Thaïlande qui présentent des syndromes thalassémiques majeurs; les plus communs étant la maladie à hémoglobine H et la maladie " β -thalassémie/hémoglobine E." Les sujets présentant ces syndromes accumulent du fer, les phénomènes les plus sévères se produisant dans la maladie " β -thalassémie/hémoglobine E," où la moyenne de concentration de ferritine atteint 2158 $\mu\text{g/l}$. chez 174 patients^{301a}. Ces chiffres soulignent les difficultés qui pourraient survenir si on pesait le pour et le contre d'un programme d'enrichissement au fer dans un pays où la carence en fer est commune, mais où une proportion significative de la population est porteuse de gènes menant à la surcharge en fer. La situation relativement à l'hémochromatose idiopathique a été discutée en détails ailleurs³⁰. En résumé, de ce qu'on sait du métabolisme du fer, on devrait s'attendre à ce qu'une augmentation de l'enrichissement au fer dans les pays occidentaux provoque un avancement de l'âge auquel se produisent les premières manifestations cliniques chez les sujets homozygotes (fig. 31). Les réserves chez les hétérozygotes seraient aussi augmentées, mais l'équilibration du fer corporel se produirait à un niveau n'entraînant pas l'accumulation de réserves massives. Il faut cependant admettre que ce point reste conjectural, et il est nécessaire d'établir un suivi soigneux des concentrations de fer de réserve lorsqu'on augmente le niveau de l'enrichissement en fer. Heureusement, la mesure de la ferritine plasmatique reflète l'importance des réserves de fer et constitue une méthode pratique pour ce faire. De plus, la récente démonstration du fait que les membres de la famille des patients hétérozygotes et homozygotes atteints d'hémochromatose, peuvent être identifiés par le typage des groupes HL-A (Human Leukocyte - Locus A) permet à présent d'établir un pronostic pour chacun d'entre eux^{58,268}. Nous avons soulevé ces points parce qu'une proposition récente

d'augmenter le taux d'enrichissement de la farine aux Etats Unis à 88 mg/kg a été rejetée pour diverses raisons, parmi lesquelles l'une qui était le souci d'innocuité. La question d'innocuité est basée sur le fait que tout programme d'enrichissement visant à satisfaire les besoins d'une fraction vulnérable de la population, comme les femmes en âge de reproduction, expose les hommes, aux réserves de fer élevées, à des prises de fer nettement supérieures à leurs besoins modestes; or leur consommation de calories, et de ce fait, leur ingestion de fer, sont plus élevées que celles des femmes¹⁹. A ce propos il est intéressant de noter qu'en Suède, la consommation de fer depuis une dizaine d'années, a atteint un niveau beaucoup plus élevé que le niveau qui serait atteint aux Etats Unis par l'application de l'enrichissement proposé. On n'a pas pu déceler, jusqu'ici, d'augmentation d'incidence d'hémochromatose idiopathique dans la partie occidentale de la Suède¹³⁵. Bien qu'on ait détecté plusieurs cas de surcharge en fer dans la partie nord de la Suède,^{232a} on ne peut établir de relation de cause à effet avec le programme d'enrichissement. Par contre, on a pu montrer une diminution considérable d'incidence de l'anémie ferriprive parmi les femmes suédoises pendant la même période. Cependant, l'enrichissement en fer n'a pas été le seul facteur de cette diminution d'anémies, vu qu'on a observé, pendant la même période, une augmentation de prise de comprimés de fer, de contraceptifs oraux et de consommation d'acide ascorbique (fig. 32). Ces résultats soulignent l'importance de reconnaître les nombreuses variables susceptibles d'affecter les conséquences de l'introduction d'un programme d'enrichissement au fer.

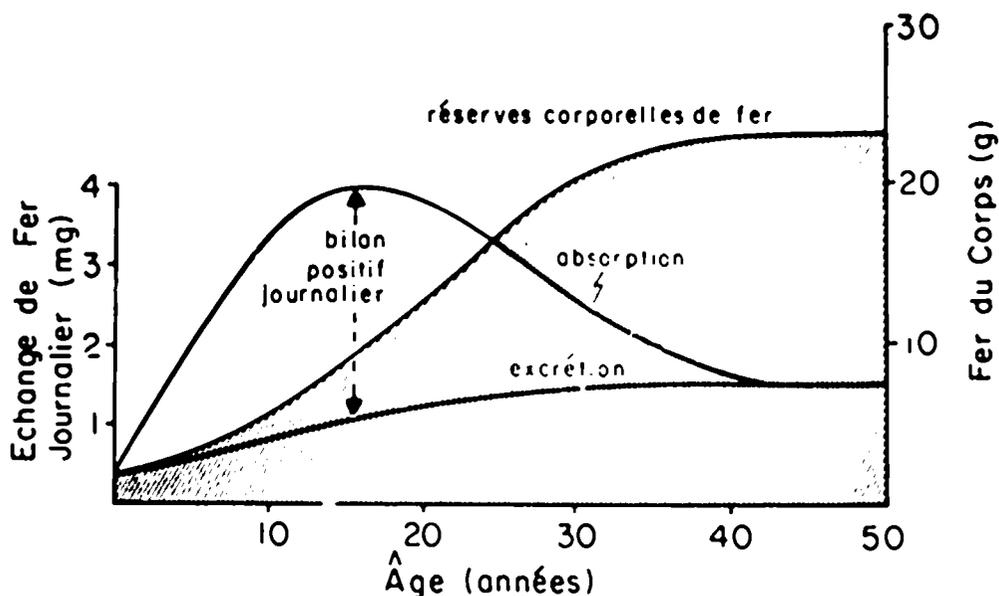
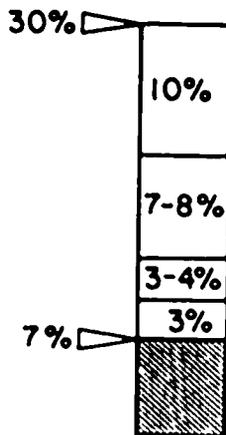


FIGURE 31

Représentation schématique et idéalisée de la manière dont le contenu en fer du corps augmente avec les années dans l'hémochromatose idiopathique. Noter que la vitesse d'absorption du fer diminue à mesure que les réserves atteignent de proportions massives; alors que le taux d'excrétion du fer augmente, mais dans une mesure moindre. A un certain moment, on atteint un état d'équilibre, mais à ce moment, le contenu en fer du corps est très élevé. Au cas où le régime serait enrichi en fer, les taux d'absorption initiaux seraient plus élevés et le point d'équilibration serait atteint à un âge plus précoce: les manifestations cliniques devraient ainsi apparaître plus tôt. Les mêmes principes s'appliquent probablement aux hétérozygotes pour le gène mutant anormal, mais vu que leurs réserves sont, au plus, modestement élevées en cas de consommation d'un régime de type occidental, l'enrichissement en fer n'aurait, sans doute, qu'un effet très limité, avec une certaine augmentation des réserves de fer, mais à un niveau infiniment moindre que celui qu'on observe chez les homozygotes. (Données de Bothwell et al.³⁸ et de Bezwoda et al.²⁵).

Prévalence de l'anémie (1965)



Prévalence de l'anémie (1975)

Causes de réduction

- Augmentation de prise de comprimés de fer
- Augmentation de l'enrichissement en fer de la nourriture
- Augmentation de prise de "pilules"
- Augmentation de prise d'acide ascorbique

FIGURE 32

Causes de réduction de fréquence d'anémie chez les Suédoises en âge de reproduction. (D'après Hallberg et al. 135).

VII.

TRAITEMENT DE LA CARENCE EN FER

La section précédente fut consacrée aux aspects épidémiologiques de la carence en fer, en termes de symptomatologie et traitement. Dans cette section finale, on dirigera l'attention sur les principes de traitement chez les patients individuels. D'emblée, il faut insister sur le fait que le médecin doit établir la cause de l'anémie, et si celle-ci est due à un saignement pathologique, il faut qu'il en identifie la source et y applique le traitement approprié. Chez la femme avant la ménopause, la carence en fer est habituellement d'origine nutritionnelle; il ne faut cependant pas perdre de vue que des hémorragies pathologiques sont possibles, à cet âge également. Comme on l'a mentionné dans une section précédente, la femme ne se doute pas toujours de l'importance des pertes menstruelles et, en cas de doute, il existe une méthode pour les mesurer¹⁴⁰. L'état nutritionnel ferrique s'améliore en général après la ménopause, à cause de la cessation des pertes menstruelles. De ce fait, les réserves de fer ont tendance à augmenter chez la femme après la ménopause⁷², même là où la carence en fer est fréquente (fig. 33)²¹⁰. On doit donc se garder de supposer a priori que les anémies des femmes, après la ménopause sont d'origine nutritionnelle: on doit au contraire s'efforcer d'exclure une source de perte de sang pathologique.

Choix d'un traitement: Une fois la cause d'une carence en fer établie, et une fois institué le traitement de la cause de tout saignement pathologique, on peut entreprendre le traitement de la carence en fer. Celui-ci est un des traitements les plus efficaces qui soient. Il existe beaucoup de préparations de fer efficaces à usage oral et de prix modiques, et, au cas où il n'existe pas de complications, comme infection ou déficience en folate, il n'existe que trois raisons d'échec. La cause la plus fréquente est que le

patient ne prend pas sa médication, et ceci doit être confirmé ou éliminé sans délai par un interrogatoire soigneux et en vérifiant le nombre de comprimés à chaque visite (si un doute existe, il est possible de tester la présence de fer médicinal dans les selles en utilisant la réaction au bleu de Prusse³⁶). La deuxième possibilité est qu'un saignement persiste, à un taux qui dépasse la capacité de remplacement de la moelle osseuse. Une hémorragie de ce degré peut cependant se détecter aisément. La troisième explication et la moins plausible, est que le fer n'est pas absorbé. Si la biodisponibilité de la préparation utilisée n'est pas responsable, une telle malabsorption est presque toujours due à une stéatorrhée idiopathique ou sprue tropicale.

Le fer peut aussi s'administrer par injection. L'usage de telles préparations évite le problème de non adhérence au traitement, mais n'est pas plus efficace pour corriger l'anémie que le traitement par voie orale. Il est plus coûteux et présente plus de risques. Lorsqu'on approche des taux d'hémoglobine normaux, la vitesse d'absorption tombe; et si on désire reconstituer les réserves de fer du corps, après correction de l'anémie, on devra continuer le traitement par voie orale pendant plusieurs mois. A ce moment, l'administration parentérale de fer permet de reconstituer rapidement les réserves, mais un tel traitement est coûteux et s'accompagne parfois d'effets secondaires sérieux. D'autres désavantages moins importants du traitement parentéral au fer est qu'il perturbe la mesure biochimique des concentrations de fer plasmatique pendant plusieurs jours, et empêche une estimation correcte des réserves de fer du système réticulo-endothélial pendant plusieurs mois. Pour ces diverses raisons, il convient de traiter la plupart des patients par préparations orales. Et ce n'est que lorsqu'il y a malabsorption, ou intolérance au fer par voie orale - éventualité rare - ou encore chez le patient totalement négligent qu'on peut administrer le fer parentéral. La possibilité d'irritation gastro-intestinale peut faire déconseiller la thérapie par voie orale chez les patients atteints d'iléite régionale, de colite ulcéraire ou d'ulcération peptique; mais en fait la plupart de ces patients la tolèrent extrêmement bien.

Dans quelques cas, on peut commencer le traitement d'une anémie ferriprive par une transfusion de sang. Celle-ci

s'indique lorsque la sévérité de l'anémie menace la vie, et cette question est laissée au jugement du médecin. Il ne faut pas faire de transfusion sans y être forcé, car une transfusion n'est jamais sans danger.

Réponse de la moelle osseuse à la carence en fer:

La capacité de la moelle osseuse à augmenter sa vitesse de synthèse de l'hémoglobine, afin de reconstituer un niveau normal, dépend de la quantité de fer disponible aux précurseurs de la lignée rouge. Ceci est fonction de la concentration de fer plasmatique: si on peut maintenir celle-ci au dessus de 70 $\mu\text{g}/100\text{ cc.}$ tout au long des 24 heures, l'érythropoïèse peut augmenter de quatre fois, alors que si la quantité absorbée est insuffisante pour atteindre ce niveau, l'érythropoïèse ne pourra que doubler ou tripler¹⁵⁸. L'absorption de 40 à 50 mg. de fer par jour permettra un taux de production de globules rouges d'environ trois fois la normale, et, si il n'y a pas d'hémorragie, la concentration d'hémoglobine s'élèvera en moyenne de 0.2 g/100 cc./jour.³⁷

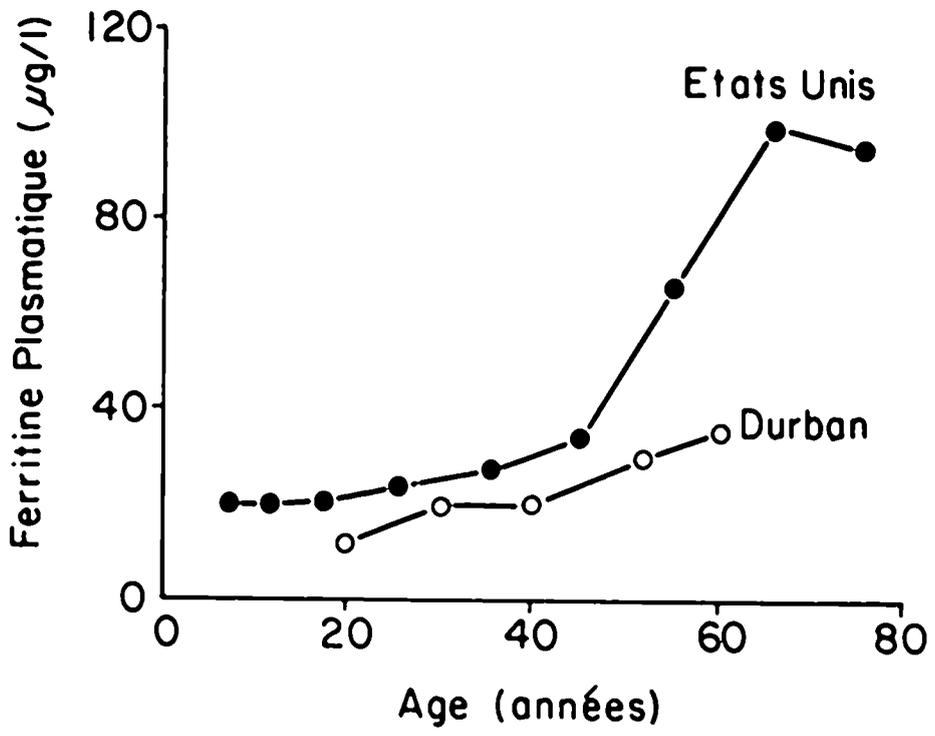


FIGURE 33

Concentrations médianes de ferritine plasmatique dans deux groupes de femmes, l'un du Nord Ouest des Etats Unis; l'autre de Chatsworth, Durban. (Données de Cook et al.⁷² et MacPhail et al.²¹¹).

On peut prévoir des chiffres légèrement inférieurs au cas où l'anémie est très légère.

Taux d'absorption du fer pendant le traitement:

Le taux d'absorption du fer dépend de la sévérité de l'anémie. Dix jours après le début du traitement d'un groupe de sujets atteints d'anémie ferriprive, environ 20% des 100 mg. de fer ferreux administrés trois fois par jour comme sulfate ferreux, fut absorbé²²⁹. La concentration moyenne d'hémoglobine des patients à ce stade fut de 9.5 g/100 cc. Après 30 jours, lorsque le taux d'hémoglobine eut atteint 12 g/100 cc., le taux d'absorption du fer était tombé à 11% (fig. 34). La quantité de fer absorbé dépend évidemment aussi de la quantité de fer ingérée. Si on administre 74 mg. de fer trois fois par jour, l'absorption est de 60% supérieure à celle observée si la dose avait été de moitié moindre¹³². Un autre aspect important est de savoir si la préparation de fer est prise à jeûn ou après les repas. Dans une étude, l'absorption d'une dose de 30 mg. prise sur estomac vide fut de 40% plus élevée que lorsqu'elle était prise après les repas¹¹². Le degré d'inhibition imposé à l'absorption par la nourriture dépend de la composition du repas¹³⁷. Dans une étude, l'absorption fut réduite à un tiers au moins par le petit-déjeuner type¹⁰⁵, et dans une autre étude, à moins d'un cinquième par un repas de légumes⁹². Cependant, une comparaison directe entre l'absorption d'un comprimé de 100 mg. de fer pris avec différents repas, montra une absorption supérieure avec un repas de riz qu'avec un repas de viande¹³⁷. A cause de l'inhibition significative que la nourriture exerce sur l'absorption du fer thérapeutique, il est, en général, préférable d'administrer le fer à jeûn, bien qu'on soit parfois amené à réduire les doses, vu les effets secondaires gastro-intestinaux. Alors que la nourriture ou les anti-acides permettent d'ingérer des doses considérables, l'absorption s'en trouve réduite et devient moins prévisible.

La nature de la préparation de fer par voie orale détermine aussi la biodisponibilité du fer et, de ce fait, la quantité qui pourra être absorbée à partir d'une dose donnée. On a pu montrer clairement que pour un dosage de 30 mg. de

fer, l'absorption est d'environ trois fois plus importante si c'est un sel ferreux, qui si c'est un sel ferrique⁴⁴; et pour des doses plus élevées, la différence est encore plus marquée. La nature de l'anion ne semble pas avoir une grande importance; sulfate, lactate, fumarate, glycine sulfate, glucamate et gluconate sont absorbés à peu près au même degré, bien qu'il semble que le succinate soit absorbé 30% mieux environ (fig. 35)^{44,46,84,142,144} et qu'on observe une facilitation similaire lorsqu'on ajoute de l'acide succinique à du sulfate ferreux⁴⁶. L'addition d'acide ascorbique en quantité suffisante (200 mg. ou plus) augmente l'absorption d'au moins 30% probablement par un double mécanisme en maintenant l'état réduit (ferreux) du fer et en formant avec le fer des complexes solubles⁴⁴.

Cet accroissement de biodisponibilité entraîne aussi une augmentation significative d'effets secondaires^{143,145}. Cependant, vu que l'acide ascorbique est plus cher que le sulfate ferreux, et vu que son inclusion dans une préparation n'a pas de résultats supérieurs à ceux qu'on peut obtenir en augmentant la dose de sulfate ferreux, son utilité est incertaine. On a aussi augmenté quelque peu l'absorption par de très hautes doses de mannitol, sorbitol et D-xylose, mais ces produits ont des effets secondaires inacceptables. On a aussi étudié d'autres hydrates de carbone, agents modificateurs de tension superficielle, sels inorganiques aminoacides et vitamines mais sans démontrer de bénéfice significatif^{43,45}.

Choix d'un composé de fer pour prise orale:

Bien qu'une pléthore de produits mis sur le marché puisse facilement introduire la confusion dans l'esprit du médecin, le choix est, en fait, simple. Les 40 à 60 mg. de fer nécessaires chaque jour pour tripler la production de globules rouges peuvent être aisément absorbés par des sujets présentant un taux d'hémoglobine de 10 g/100 cc. ou moins à partir de doses allant de 36 à 74 mg. de fer, prises 3 fois par jour sous forme de sels ferreux. Et beaucoup plus sera absorbé si on prend une quatrième dose tard dans la nuit.

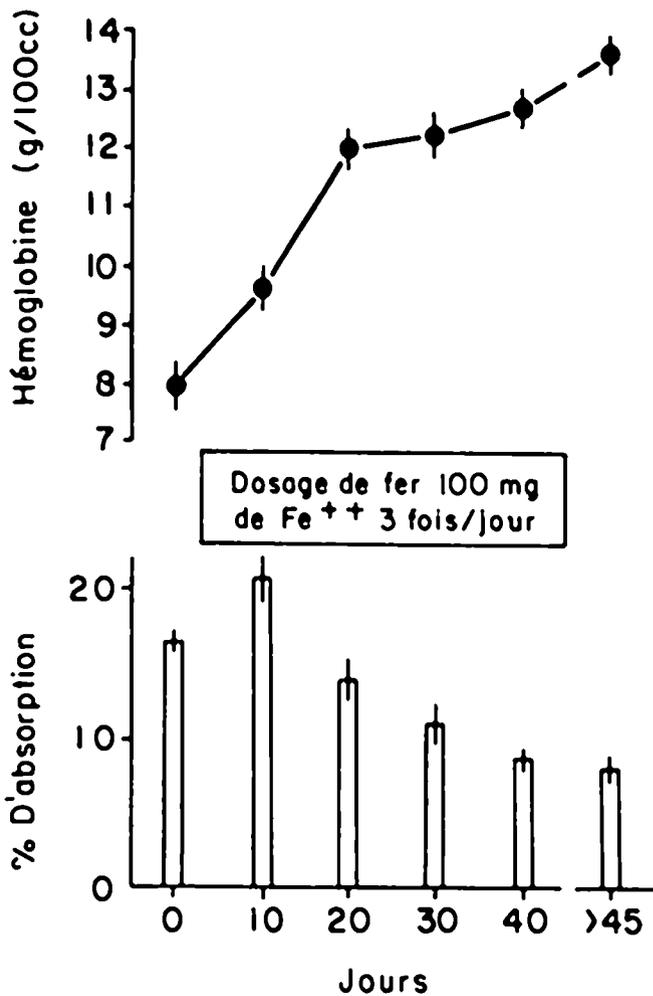


FIGURE 34

Absorption du fer (moyenne \pm écart type) pendant un traitement continu chez des patients atteints d'anémie ferriprive. Le fer (sous forme de sulfate ferreux) fut donné trois fois par jour avec les repas. (D'après Narby et Sölvell, 223).

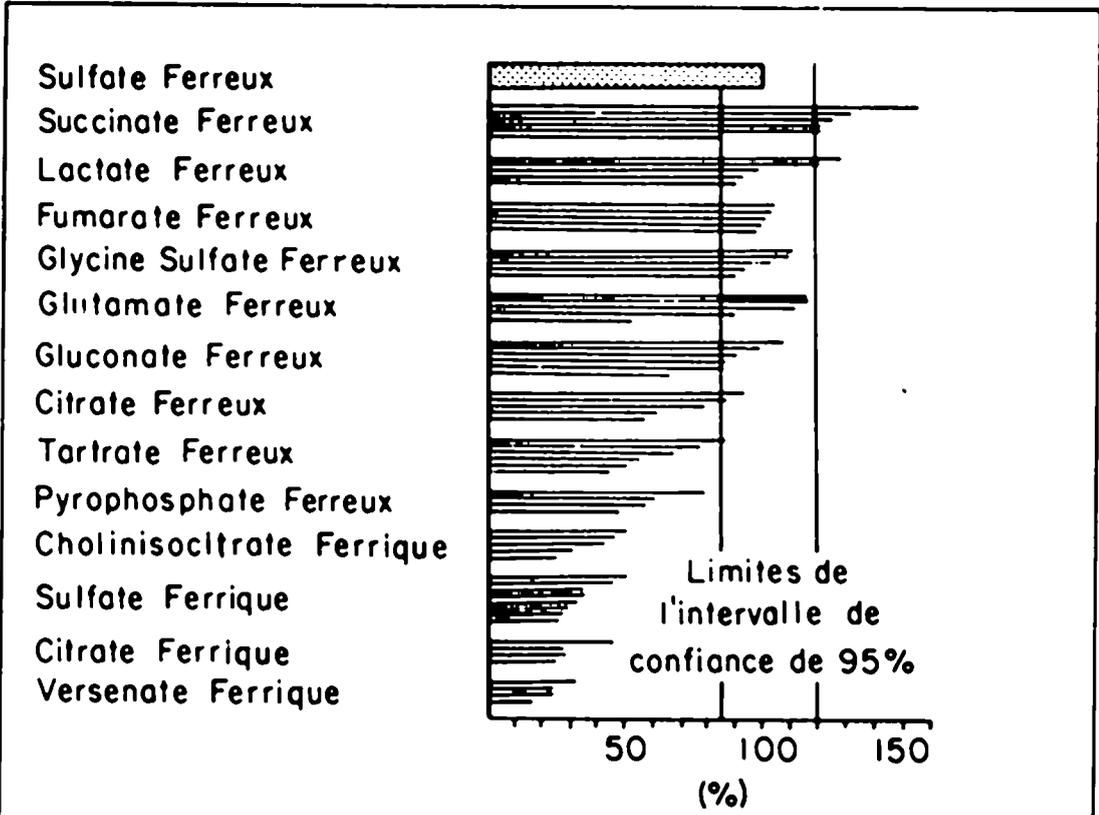


FIGURE 35

Comparaison des taux d'absorption pour différents sels de fer. Dans ces études on alterna une dose journalière de 30mg de fer sous forme de sulfate ferreux avec un autre sel de fer en dosage similaire, marqué par un deuxième isotope, pendant une période de 10 jours. (D'après Brise et Hallberg⁴⁴).

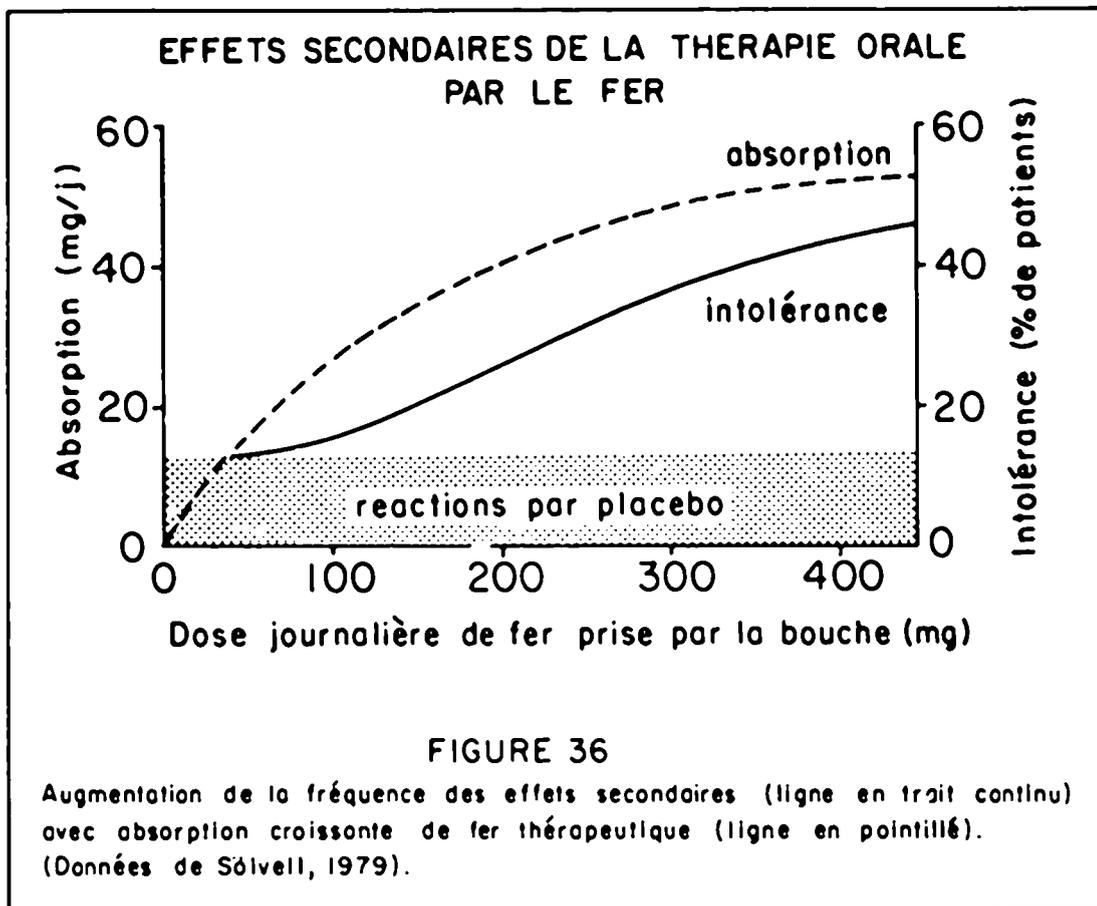
Les effets secondaires gastro-intestinaux représentent le principal facteur limitant de la thérapie orale par le fer. Une certaine proportion se plaint de nausées, malaises épigastriques et distensions, de pyrosis, de diarrhées ou de constipation. Bien qu'il soit certain que le fer puisse produire des nausées et des douleurs épigastriques, de manière proportionnelle à la dose ingerée, une origine psychologique n'est pas niable chez certains patients. Quatorze sur seize patients qui présentaient des symptomes alors qu'ils prenaient des comprimés de sulfate ferreux de couleur verte

n'eurent plus de symptômes lorsqu'ils prirent la même dose de sulfate ferreux en comprimés blancs¹²⁴. Dans une autre étude, des comprimés de lactose marqués "comprimés de fer" causèrent des symptômes chez le même pourcentage de sujets que parmi ceux prenant de vrais comprimés de fer marqués "comprimés de fer," alors que des comprimés de lactose identiques marqués "comprimés témoins" ne causèrent pas de symptômes¹⁸¹. On ne devrait pas, pour autant, conclure à l'innocuité du fer. Dans une étude double aveugle⁸ faite en Suède, et au cours de laquelle on compara des préparations de sels ferreux contenant

environ 200 mg. de fer à des comprimés de placebo, deux fois plus de sujets souffrirent d'effets secondaires par le fer¹⁴³. Et lorsqu'on augmenta la dose de fer, le pourcentage de sujets touchés par les effets secondaires augmenta en proportion²⁷⁰ (fig. 36). En fait, parce que l'adhérence au traitement est si nettement affectée par les effets secondaires, qui sont proportionnels aux doses, il semble logique de modifier la stratégie de traitement chez les sujets ne souffrant que d'anémie légère. Chez de tels individus, on peut obtenir une réponse hématologique satisfaisante, bien que lente par un seul comprimé contenant de 36 à 74 mg. de fer.

Vu que l'irritation gastrique qui cause nausées et douleurs épigastriques, est proportionnelle à la dose, et que l'absorption du fer a lieu principalement dans le duodénum proximal, la mise au point d'une préparation de fer qui permette une absorption maximum constitue un défi à l'ingéniosité de l'Industrie Pharmaceutique. Au cours des ans, un grand nombre de préparations à libération lente, a été lancé sur le marché, mais l'essai de quelques unes d'entre elles a indiqué, en général, que l'absorption n'était pas aussi élevée que celle des préparations à dissolution rapide^{11,23,40,54,85}. Cependant ceci n'est pas vrai pour toutes les préparations, et on a aussi décrit de bonnes réponses cliniques^{51,108}. En fait, il semble que l'absorption de deux des préparations à libération lente, actuellement en vente, est la même que celle du sulfate ferreux, en prise à jeun, et légèrement meilleure en prise avec des aliments^{67,137,225}. De plus, on a signalé, pour l'une d'entre elles une réduction des effets secondaires²⁵⁵.

⁸ où l'expérimentateur et les sujets de l'expérience sont mutuellement inconnus) N.D.T.



Dans le passé, de telles préparations ont été beaucoup plus chères que les composés de fer traditionnels, mais dans certains cas la différence de prix tend à diminuer^{37,134}. Ainsi, dans certains cas, ces préparations pourraient présenter des avantages spéciaux. Un de ces cas, mentionné dans une section précédente, est celui d'une femme enceinte anémique se présentant dans la deuxième moitié de la grossesse et ayant besoin de fortes doses de fer pendant une période relativement brève pour corriger l'anémie¹³⁵. En général, cependant, la correction de la carence en fer n'est pas particulièrement pressante et si les dosages normaux des sels de fer ordinaires produisent des symptômes, on peut réduire le dosage.

Bien qu'une préparation contenant à la fois fer et folate, soit utile pour la prophylaxie, pendant la grossesse, on ne doit utiliser de combinaisons dans le traitement d'une anémie que lorsque celle-ci est causée par plus d'un nutriment. Et tel est le cas pendant la grossesse, vu que les apports de fer comme de folate sont souvent insuffisants. Bien que de nombreuses préparations de fer contiennent d'autres "hématiniques," l'usage de telles combinaisons prive le médecin de la confirmation de son diagnostic, laquelle aurait pu être obtenue par un traitement d'épreuve spécifique.

On peut définir comme réponse positive à un traitement, "une augmentation journalière du taux d'hémoglobine de plus de 0.1 g/100 cc, à partir du quatrième jour du traitement."

Traitement au fer parentéral:

Si on considère inappropriée, l'administration de fer par voie orale, pour un patient donné on peut envisager la voie parentérale qui est également efficace. Dans une étude d'un vaste groupe de femmes avec carence en fer, à la période post partum l'administration orale, intraveineuse et intramusculaire de fer, produisit des augmentations journalières d'hémoglobine de 0.14, 0.15 et 0.13 g/100 cc. respectivement⁷⁸. Diverses autres études ont produit des résultats similaires^{207,243,278}.

Bien qu'on ait lancé sur le marché, à un moment ou l'autre, un grand nombre de préparations parentérales différentes, le fer dextran est celui qui a été généralement adopté. C'est un hydroxyde ferrique formant complexe avec des dextrans de poids moléculaire entre 5000 et 7000 daltons. Il se présente comme une solution colloïdale contenant 50 mg. de fer par cc., et peut être injecté par voie intramusculaire ou intraveineuse. Après injection intramusculaire, 50-90% du fer est enlevé du lieu d'injection dans les 4 à 5 jours, mais ensuite il n'y a plus guère de mobilisation jusqu'à cent jours^{122,310}. La persistance de ce fer dans le muscle a suscité des préoccupations, vu les sarcomes qu'on avait signalés chez les rats après injection de doses intramusculaires massives^{56,129,248}.

On a signalé au moins huit sarcomes après usage du fer dextran chez l'homme, mais la signification de ces faits ainsi que l'exactitude du diagnostic ont été discutés récemment³⁰⁸.

Bien que la préparation ait été retirée du marché pendant un certain temps, elle a été, dans la suite réintroduite et on en a fait des millions d'injections. Il serait préférable cependant, chaque fois que possible, d'utiliser la voie intraveineuse plutôt que la voie intramusculaire; lorsqu'on fait ceci, tout le fer injecté est capté par le système réticulo-endothélial. D'autres désavantages de la voie I.M. sont la douleur au lieu d'injection et la possibilité de colorations sombres de la peau à ce niveau, jusqu'à 2 ans après. On a encore observé, parmi les effets secondaires: des anaphylaxies, céphalées, malaises, fièvres, lymphadénopathies régionales ou généralisées, arthralgies et urticaires^{21,285}, ainsi que exacerbation d'une arthrite rhumatoïde²⁴⁰. Il faut toutefois indiquer que l'index thérapeutique est bon: dans une étude de 2.400 sujets atteints de carence en fer, les injections de fer - dextran produisirent des effets secondaires dans 1 à 2% seulement²⁹⁸. Si on administre le fer dextran par voie I.V., il est particulièrement nécessaire de se prémunir contre une réaction anaphylactique; et aux Etats-Unis, la règle est de donner une petite dose puis d'attendre cinq minutes. Il faut avoir sous la main de l'adrénaline, un glucocorticoïde injectable et de l'aminophylline de même qu'un équipement de ressuscitation. Si il n'y a pas de réaction, on peut alors donner 500 mg. en 5 à 10 minutes. On répète cette dose à des intervalles de quelques jours. Une autre méthode consiste à administrer en quelques heures la quantité totale, diluée dans du sérum physiologique (Na Cl 9 pour mille) en ne dépassant pas une concentration de 5%. Le goutte à goutte doit couler très lentement pendant les premières minutes, vu la possibilité de choc anaphylactique. La quantité de fer à injecter peut être calculée à partir de la formule suivante:

Quantité totale de fer (mg) =

déficit d'hémoglobine (g/100 cc) x volume du sang x 3.4

100

Ceci donnera assez de fer pour restaurer le taux normal d'hémoglobine; et si on désire reconstruire la réserve de fer du corps, on donnera 500 à 1000 mg en plus. La demi-vie du fer dextran dans le plasma est de 3 à 4 jours³¹⁴, mais le fer dextran a très peu d'effet sur la portion non saturée de la capacité de fixation du fer, car pratiquement tout le fer reste lié au dextran¹⁷⁶. Après fixation par le système réticulo-endothélial, une partie du fer devient disponible pour libération vers la transferrine plasmatique et transport vers la moelle osseuse.

Pendant le mois après administration, 50% environ sont utilisés pour synthèse d'hémoglobine^{309,310,314} ensuite la vitesse de formation de sang diminue graduellement¹⁵⁵. Après 3 à 5 mois, 30% du fer injecté n'a pas encore été utilisé²³³; mais à long terme on observera une mobilisation quasi complète du fer¹⁸⁰. La raison de cette limitation de la disponibilité du fer - dextran n'est pas élucidée. On peut mettre en évidence ce fer injecté dans les cellules réticulo-endothéliales, par coloration au ferrocyanure de potasse; et la coexistence d'une anémie ferriprive et de réserves en fer apparemment adéquates, peut créer des problèmes diagnostiques si on ne garde pas à l'esprit la lenteur de l'utilisation du fer dextran.

VIII.

RESUME

1. La carence en fer est la déficience nutritionnelle la plus communément reconnue. Elle affecte les femmes plus que les hommes, vu que les besoins des femmes sont plus élevés et leur ingestion de fer, moindre, du fait de leur plus faible consommation alimentaire.

2. Les besoins spéciaux des femmes proviennent de la nécessité de remplacer les pertes dues aux menstruations. La perte de sang menstruelle médiane des femmes suédoises et anglaises ajoute 0.4 à 0.5 mg. de fer aux 0.7 - 0.8 mg. perdus journalièrement par les autres voies. Chez 10% des femmes normales la menstruation équivaut à plus d'1 mg. de fer perdu à chaque jour du mois. La gestation diminue le besoin de fer pendant le premier trimestre vu l'absence de menstruation, mais pendant les deuxième et troisième trimestres un total de 5 à 6 mg/jour est nécessaire pour répondre aux besoins du conceptus et permettre l'expansion de la masse des globules rouges maternels. La femme perd une quantité variable de sang à l'accouchement et, pendant la période puerpérale, des lochies sanglantes, mais ces pertes sont en partie compensées par la récupération de fer globulaire, au moment où la masse sanguine reprend ses dimensions d'avant la grossesse. La dépense nette de fer de la grossesse est de l'ordre de 500 mg.

3. Le fer hémique de l'alimentation est bien absorbé, quelle que soit la composition du régime. Le fer alimentaire non hémique présente habituellement une biodisponibilité plus faible et est plus susceptible à l'action d'un grand

nombre de facilitateurs et inhibiteurs de l'absorption. Parmi les facilitateurs il faut noter la viande, le poisson et l'acide ascorbique; parmi ces inhibiteurs, les tannins et le son. Pendant la digestion, la plus grande partie du fer non hémique entre dans un pool commun intraluminal de sorte que sa biodisponibilité est déterminée par les divers ligands présents dans le repas. Le fer présent dans les substances nutritives de base, comme le blé, le riz et le maïs, est mal absorbé mais la biodisponibilité est nettement améliorée si ces céréales sont consommées avec des quantités adéquates de viande, poisson ou acide ascorbique. Ceux-ci sont relativement chers et de ce fait, le régime habituel de la plus grande partie de la population du monde, particulièrement dans les pays en voie de développement, fournit trop peu de fer absorbable pour beaucoup de femmes.

4. Dans un état nutritionnel adéquat, une réserve de fer se trouve dans les tissus, sous forme de ferritine et hémossidérine. Cette réserve permet de survivre à un manque relatif de fer pendant un certain temps, par exemple dans la grossesse, comme c'est souvent le cas, si le régime alimentaire ne fournit pas assez de fer pour permettre l'expansion de la masse d'hémoglobine et les apports nécessaires au conceptus. L'importance de la réserve de fer du corps est un index de l'état nutritionnel ferrique. On peut aisément l'évaluer en mesurant le taux plasmatique de ferritine. Des réserves diminuées ou épuisées indiquent un état de carence en fer. Une fois que la carence est telle qu'elle compromet l'apport nécessaire à la moelle osseuse, la concentration de transferrine plasmatique s'élève et le fer plasmatique diminue de sorte que le pourcentage de saturation de la transferrine diminue. De plus, la protoporphyrine érythrocytaire libre s'élève. Finalement, la concentration d'hémoglobine tombe vu l'importante marge de variation des taux d'hémoglobine chez les sujets normaux, il est difficile de détecter une anémie légère sauf si on effectue les tests permettant de déterminer la suffisance de l'apport en fer à l'érythropoïèse, en plus de la mesure du taux d'hémoglobine.

5. Une anémie sévère pendant la grossesse augmente la mortalité maternelle. La carence en fer limite la capacité de travail; ceci est dû à une déficience d'enzyme dans les muscles squelettiques causant une dysfonction, et aussi à la diminution de l'apport d'oxygène causé par la déficience d'hémoglobine. On a aussi documenté des lésions biochimiques dans les autres tissus, mais leur signification clinique est moins bien établie.

6. On peut prévenir la carence en fer en fournissant des suppléments de fer aux membres vulnérables de la population, en enrichissant le régime alimentaire de manière à améliorer la nutrition ferrique de toute la population. Les cliniques prénatales offrent une occasion pratique de supplémentation. La dose requise dépend d'abord du moment où est pris le fer: au moment du repas, où il sera mal absorbé ou à jeûn, avec l'adhérence faible au traitement; en deuxième lieu, de l'état nutritionnel ferrique du sujet; et troisièmement, du stade de la gestation. L'enrichissement alimentaire assure que tous les individus exposés au risque seront atteints mais augmente sans nécessité la consommation de fer de ceux qui ont des réserves suffisantes, et particulièrement de ceux qui sont génétiquement susceptible à la surcharge en fer. Si on emploie cette méthode, il est essentiel de suivre l'état nutritionnel ferrique des divers secteurs de la population pour assurer la santé de tels individus, tout en mesurant les progrès dans l'élimination de la carence en fer. Pour qu'un programme d'enrichissement réussisse, il faut trouver un véhicule adéquat. Ce doit être un ingrédient du régime consommé par toute la population, distribué à partir de quelques points centraux, non altéré par le fer, pendant le temps habituel de conservation, ni en goût ni en apparence. Le fer ajouté doit être de prix modique et bien absorbé; vu que ce fer entrera dans un pool commun de fer alimentaire non-hémique, dans le tube digestif, et sera soumis aux mêmes ligands inhibiteurs, il peut s'indiquer, dans certaines circonstances, de compléter l'enrichissement, par un facilitateur de l'absorption du fer, comme l'acide ascorbique.

IX.

BIBLIOGRAPHIE

1. B. S. Anand, S. T. Callender and G. T. Warner: Absorption of Inorganic and Haemoglobin Iron in Coeliac Disease. *Brit. J. Haemat.* 37:409, 1977
2. H. T. Andersen and H. Barkve: Iron Deficiency and Muscular Work Performance. An Evaluation of the Cardio-Respiratory Function of Iron-deficient Subjects with and without Anaemia. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 25 (Suppl. 117):3, 1970
3. R. A. Anderson, C. Vojnovich and G. N. Bookwalter: Iron Enrichment of Dry-milled Corn Products. *Cereal Chem.* 53:937, 1976
4. S. V. Apte. and L. Iyengar: Absorption of Dietary Iron in Pregnancy. *Amer J. Clin. Nutr.* 23:77, 1970
5. J. Badenoch and S. T. Callender: Iron Metabolism in Steatorrhea. The Use of Radioactive Iron in Studies of Absorption and Utilization. *Blood* 9:123, 1954
6. J. Badenoch and S. T. Callender: Effect of Corticosteroids and Gluten-free Diet on Absorption of Iron in Idiopathic Steatorrhea and Coeliac Disease. *Lancet* 1:192, 1960
7. R. B. Baggs and S. A. Miller: Defect in Resistance to *Salmonella Typhimurium* in Iron Deficient Rats. *J. Infect. Dis.* 130:409, 1974

8. D. F. Bainton and C. A. Finch: The Diagnosis of Iron Deficiency Anemia. *Amer. J. Med* 37:62, 1964
9. I. M. Baird, E. K. Blackburn and G. M. Wilson: The Pathogenesis of Anaemia after Partial Gastrectomy. I. Development of Anaemia in Relation to Time after Operation, Blood Loss, and Diet. *Quart. J. Med.* 28:21, 1959
10. I. McL. Baird, D. J. B. St. John and S. S. Nasser: Role of Occult Blood Loss in Anaemia after Partial Gastrectomy. *Gut.* 11:55, 1970
11. I. McL. Baird, R. L. Walters and R. D. Sutton: Absorption of Slow-release Iron and Effects of Ascorbic Acid in Normal Subjects and after Partial Gastrectomy. *Brit. Med. J.* 4:505, 1974
12. S. J. Baker, M. Ignatius, V. I. Mathan, S. K. Vaish and C. C. Chacko: In: *Intestinal Biopsy*. T. E. W. Wolstenholme, and M. P. Cameron, Editors, p. 84, Churchill, London 1962
13. S. J. Baker and E. M. DeMaeyer: Nutritional Anemia: Its Understanding and Control with Special Reference to the Work of the World Health Organization. *Amer. J. Clin. Nutr.* 32:368, 1979
14. S. P. Balcerzak, W. Peternel and E. W. Heinle: Iron Absorption in Chronic Pancreatitis. *Gastroenterology* 53:257, 1967
15. R. M. Bannerman, B. R. Beveridge and L. J. Witts: Anaemia Associated with Unexplained Occult Blood Loss. *Brit. Med. J.* 1:1417, 1964
16. W. J. R. Barly, J. M. Coles and W. P. Cregor: Factitious Anaemia *Ann. Int. Med.* 58:533, 1963
17. S. S. Basta, M. S. Soekirman, D. Karyadi and N. S. Scrimshaw: Iron Deficiency Anemia and the Productivity of Adult Males in Indonesia. *Amer. J. Clin. Nutr.* 32:916, 1979

18. W. L. Beeken: Effect of Salicylates on Gastrointestinal Protein Loss in Normal Subjects. *Gastroenterology* 53:894, 1968
19. G. H. Beaton: The Epidemiology of Iron Deficiency. In: *Iron in Biochemistry and Medicine*. A. Jacobs and M. Worwood, Editors, p. 477, Academic Press, New York, 1974
20. G. H. Beaton, M. Thein, H. Milne and M. J. Veen: Iron Requirements of Menstruating Women. *Amer. J. Clin. Nutr.* 23:275, 1970
21. D. Ben-Ishay: Toxic Reactions to Intramuscular Administration of Iron Dextran. *Lancet*. 1:476, 1961
22. J. Bernard, Y. Najean, N. Alby and J. D. Rain: Les Anémies Hypochromes dues à des Hémorragies Volontairement Provoquées. *Presse Med.* 75:2087, 1967
23. E. Beutler and G. Meerkreebs: Correspondence. *New Engl. J. Med.* 274:1152, 1966
24. B. R. Beveridge, R. M. Bannerman, J. M. Evanson and L. J. Witts: Hypochromic Anæmia. A Retrospective Study and Follow-up of 378 In-patients. *Quart. J. Med. (New Series)* 34:145, 1965
25. W. R. Bezwoda, T. H. Bothwell, D. P. Derman, A. P. MacPhail, J. D. Torrance and R. W. Charlton: Effect of Diet on the Rate of Iron Accumulation in Idiopathic Haemochromatosis. *South Afr. Med. J.* In press.
26. W. R. Bezwoda, T. H. Bothwell, J. D. Torrance, A. P. MacPhail, R. W. Charlton, G. Kay and J. Levin: The Relationship between Marrow Iron Stores, Plasma Ferritin Concentrations and Iron Absorption. *Scand. J. Haemat.* 22:113, 1979
27. W. Bezwoda, R. Charlton, T. Bothwell, J. Torrance and F. Mayet: Gastric Hydrochloric Acid and Iron Absorption. *J. Lab & Clin. Med.* 92:108, 1978

28. E. Björn-Rasmussen: Iron Absorption from Wheat Bread. Influence of Various Amounts of Bran. *Nutr. Metabol.* 16:101, 1974
29. E. Björn-Rasmussen and L. Hallberg: Iron Absorption From Maize Effect of Ascorbic Acid on Iron Absorption from Maize Supplemented with Ferrous Sulphate. *Nutr. Metabol.* 16:94, 1974
30. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg, B. Isaksson and B. Arvidsson: Food Iron Absorption in Man. Applications of the Two-pool Extrinsic Tag Method to Measure Heme and Non-heme Iron Absorption from the Whole Diet. *J. Clin. Invest.* 53:247, 1974
31. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg and L. Rossander: Absorption of 'Fortification' Iron. *Brit. J. Nutr.* 37:375, 1977
32. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg and R. B. Walker: Food Iron Absorption in Man. I. Isotopic Exchange between Food Iron and Inorganic Iron Salts Added to Food: Studies on Maize, Wheat and Eggs. *Amer. J. Clin. Nutr.* 25:317, 1972
33. E. Björn-Rasmussen, L. Hallberg and R. B. Walker: Food Iron Absorption in Man. II. Isotopic Exchange of Iron between Labelled Foods and between a Food and an Iron Salt. *Amer. J. Clin. Nutr.* 26:1311, 1973
34. G. Blix: A Study on the Relation between Total Calories and Single Nutrients in Swedish Foods. *Acta Sociomedica Uppsaliensis* 70:117, 1965
35. J. Bonnar: Anaemia in Obstetrics: An Evaluation of Treatment by Iron Dextran Infusion. *Brit. Med. J.* 2:1030, 1965
36. J. Bonnar and A. Goldberg: The Assessment of Iron Deficiency in Pregnancy. *Scottish Med. J.* 14:209, 1969
37. T. H. Bothwell, R. W. Charlton, J. D. Cook and C. A. Finch: Iron Metabolism in Man, pp. 1-576, Blackwell, Oxford, 1979

38. T. H. Bothwell, D. Derman, W. R. Bezwoda, J. D. Torrance and R. W. Charlton: Can Iron Fortification of Flour Cause Damage to Genetic Susceptibles (Idiopathic Haemochromatosis and B-Thalassemia Major)? *Human Genet. Suppl.* 1:131, 1972
39. T. H. Bothwell, A. P. MacPhail and M. Gillooly: Unpublished data
40. T. H. Bothwell, G. Pirzio-Biroli and C. A. Finch: Iron Absorption. I. Factors Influencing Absorption. *J. Lab. & Clin. Med.* 51:24, 1958
41. T. H. Bothwell, W. F. Pribilla, W. Mebust and C. A. Finch: Iron Metabolism in the Pregnant Rabbit; Iron Transport across the Placenta. *Amer J. Physiol.* 193:615, 1958
42. H. Brise: Influence of Meals on Iron Absorption in Oral Iron Therapy. *Acta Med. Scand.* 171 (Suppl. 376):39, 1962
43. H. Brise: Effect of Surface-Active Agents on Iron Absorption. *Acta Med. Scand.* 171 (Suppl. 376):47, 1962
44. H. Brise and L. Hallberg: Absorbability of Different Iron Compounds. *Acta Med. Scand.* 171 (Suppl. 376):23, 1962
45. H. Brise and L. Hallberg: Effect of Ascorbic Acid on Iron Absorption. *Acta Med. Scand.* 171 (Suppl. 376):51, 1962
46. H. Brise and L. Hallberg: Effect of Succinic Acid on Iron Absorption. *Acta Med. Scand.* 171 (Suppl. 376):59, 1962
47. W. D. Brown and P. G. Dymont: Pagophagia and Iron Deficiency Anemia in Adolescent Girls. *Pediatrics* 49:766, 1972
48. B. Brozovich, W. R. Cattell, M. F. Cottrall, M. M. Gwyther, J. M. McMillan, J. S. Malpas, A. Salsbury and N. G. Trott: Iron Metabolism in Patients Undergoing Regular

Dialysis Therapy. Brit. Med. J. 1:695, 1971

49. C. M. Bruhn and R. M. Pangborn: Reported Incidence of Pica among Migrant Families. J. Amer. Dietet. Assoc. 58:417, 1971
50. D. Burman: Haemoglobin Levels in Normal Infants Aged 3 to 24 Months, and the Effect of Iron. Arch. Dis. Childh. 47:261, 1972
51. S. T. Callender: Quick and Slow-Release Iron: A Double Blind Trial with a Single Daily Dose Regimen. Brit. Med. J. 4:531, 1969
52. S. T. Callender: Fortification of Food with Iron--Is it Necessary or Effective? In: Nutritional Problems in a Changing World. D. Hollingsworth and M. Russell, Editors, pp. 205-210, John Wiley and Sons, New York, 1973
53. S. T. Callender and G. T. Warner: Iron Absorption from Bread. Amer. J. Clin. Nutr. 21:1170, 1968
54. S. T. Callender and G. T. Warner: Absorption of "Slow Fe" Measured with a Total Body Counter. Curr. Ther. Res. 13:391, 1971
55. D. H. Coloway and J. J. McMullen: Fecal Excretion of Iron and Tin by Men Fed Stored Canned Foods. Amer. J. Clin. Nutr. 18:1, 1966
56. R. L. Carter, B. C. V. Mitchley and F. J. C. Row: Induction of Tumours in Mice and Rats with Ferric Sodium Gluconate and Iron Dextran Glycerol Glycoside. Brit. J. Cancer 22:521, 1968
57. G. E. Cartwright: The Anemia of Chronic Disorders. Semin. Hematol. 3:351, 1966
58. G. E. Cartwright, C. Q. Edwards, K. Kravitz, M. Skolnick, D. B. Amos, A. Johnson and L. Buskjaer: Hereditary Hemochromatosis: Phenotypic Expression of the Disease. New Engl. J. Med. 301:175, 1979

59. R. K. Chandra: Reduced Bactericidal Capacity of Polymorphs in Iron Deficiency. Arch. Dis. Childh. 48:864, 1973
60. R. W. Charlton, D. Derman, B. Skikne, S. R. Lynch, M. H. Sayers, J. D. Torrance and T. H. Bothwell: Iron Stores, Serum Ferritin and Iron Absorption. In: Proteins of Iron Metabolism. E. B. Brown, P. Aisen, J. Fielding, and R. R. Crichton, Editors, pp. 387-392, Grune and Stratton Inc., New York, 1977
61. R. W. Charlton, D. Derman, B. Skikne, J. D. Torrance, S. R. Lynch, M. H. Sayers, S. Zwi, H. I. Goldman, A. van As, G. Margo, J. T. Schneider and T. H. Bothwell: Anaemia, Iron Deficiency and Exercise: Extended Studies in Human Subjects. Clin. Sci. Mol. Med. 53:537, 1977
62. R. W. Charlton, D. M. Hawkins, W. O. Mavor and T. H. Bothwell: Hepatic Storage Iron Concentrations in Different Population Groups. Amer. J. Clin. Nutr. 23:358, 1970
63. S. K. Cole, W. Z. Billewicz and A. M. Thomson: Sources of Variation in Menstrual Blood Loss. J. Obstet. Gynaec. Brit. Commonwealth 78:933, 1971
64. C. A. Coltman, Jr: Pagophagia and Iron Lack. J. Amer. Med. Assoc. 207:513, 1969
65. M. E. Conrad: Factors Affecting Iron Absorption In: Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H. G. Harwerth, and A. Vannotti, Editors, pp. 87-114, Academic Press, London and New York, 1970
66. M. E. Conrad, B. I. Benjamin, H. L. Williams and A. L. Foy: Human Absorption of Hemoglobin Iron. Gastroenterology 53:5, 1967
67. J. D. Cook: Unpublished Data
68. J. D. Cook, J. Alvarado, A. Gutnisky, M. Jamra, J. Labardini, M. Layrisse, J. Linares, A. Loria, V. Maspes,

- A. Restrepo, C. Reynafarje, L. Sanchez-Medal, H. Velez and F. Viteri: Nutritional Deficiency and Anemia in Latin America: A Collaborative Study. *Blood* 38:591, 1971
69. J. D. Cook, G. M. Brown and L. S. Valberg: The Effect of Achylia Gastrica on Iron Absorption. *J. Clin. Invest.* 43:1185, 1964
70. J. D. Cook and C. A. Finch: Iron Nutrition. *West. J. Med.* 122:474, 1975
71. J. D. Cook and C. A. Finch: Assessing Iron Status of a Population. *Amer. J. Clin. Nutr.* 32:2115, 1979
72. J. D. Cook, C. A. Finch and N. Smith: Evaluation of the Iron Status of a Population. *Blood* 48:449, 1976
73. J. D. Cook, M. Layrisse, C. Martinez-Torres, R. Walker, E. Monsen and C. A. Finch: Food Iron Absorption Measured by an Extrinsic Tag. *J. Clin. Invest.* 51:805, 1972
74. J. D. Cook, D. A. Lipschitz, L. E. M. Miles and C. A. Finch: Serum Ferritin as a Measure of Iron Stores in Normal Subjects. *Amer. J. Clin. Nutr.* 27:681, 1974
75. J. D. Cook, V. Minnich, C. V. Moore, A. Rasmussen, W. B. Bradley and C. A. Finch: Absorption of Fortification Iron in Bread. *Amer. J. Clin. Nutr.* 26:861, 1973
76. J. D. Cook and E. R. Monsen: Food Iron Absorption in Human Subjects. III Comparison of the Effect of Animal Proteins on Non-Heme Iron Absorption. *Amer. J. Clin. Nutr.* 29:859, 1976
77. J. D. Cook and E. R. Monsen: Food Iron Absorption in Man. II The Effect of EDTA on Absorption of Dietary Non-Heme Iron. *Amer. J. Clin. Nutr.* 29:614, 1976
78. W. Cope, R. C. Gillhespy and R. W. Richardson: Treatment of Iron Deficiency Anaemia. Comparison of Methods. *Brit. Med. J.* 2:638, 1956

79. B. Cowan, V. K. Satija and A. Zacharia: The Small Intestine in Anaemia in Punjabis. *J. Assoc. Phys. India* 16:605, 1968
80. A. C. Cox, H. E. Hutchinson and C. A. J. Wardrop: Blood Changes Eight Years after Vagotomy with Gastrojejunostomy Compared with Those after Polya Partial Gastrectomy. *Gut.* 9:411, 1968
81. D. N. Croft and P. H. Woods: Gastric Mucosa and Susceptibility to Occult Gastrointestinal Bleeding Caused by Aspirin. *Brit. Med. J.* 1:137, 1967
82. W. H. Crosby: Control of Iron Absorption by Intestinal Luminal Factors. *Amer. J. Clin. Nutr.* 21:1189, 1968
83. W. H. Crosby: *Pica.* *J. Amer. Med. Assoc.* 235:1765, 1976
84. P. Crossland-Taylor: Discussion. In: *Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy.* L. Hallberg, H.-G. Harweth and A. Vannotti, Editors, pp. 562-566, Academic Press, London and New York, 1970
85. P. Crossland-Taylor, D. H. Keeling and B. W. Cromie: A Trial of Slow-Release Tablets of Ferrous Sulphate. *Curr. Ther. Res.* 7:244, 1965
86. J. H. Dagg, A. Goldberg and A. Lochhead: Value of Erythrocyte Protoporphyrin in the Diagnosis of Latent Iron Deficiency (Sideropenia). *Brit. J. Haemat.* 12:326, 1966
87. P. R. Dallman: Tissue Effects of Iron Deficiency. In: *Iron in Biochemistry and Medicine.* A. Jacobs and M. Worwood, Editors, pp. 437-475, Academic Press, New York, 1974
88. P. R. Dallman, E. Beutler and C. A. Finch: Effect of Iron Deficiency Exclusive of Anaemia. *Brit. J. Haemat.* 40:179, 1978
89. P. R. Dallman and J. R. Goodman: The Effects of Iron Deficiency on the Hepatocyte: A Biochemical and Ultrastructural Study. *J. Cell. Bio.* 48:79, 1971

90. P. R. Dallman, and H. C. Schwartz: Myoglobin and Cytochrome Response During Repair of Iron Deficiency in the Rat. *J. Clin. Invest.* 44:1631, 1965
91. P. R. Dallman, M. A. Siimes and E. C. Manies: Brain Iron: Persistent Deficiency Following Short Term Iron Deprivation in the Young Rat. *Brit. Haemat.* 31:209, 1975
92. P. R. Dallman, M. A. Siimes and A. Stekel: Iron Deficiency in Infancy and Childhood. *Amer. J. Clin. Nutr.* 33:86, 1980
93. C. T. M. Davies, A. C. Chukweumeka and J. P. M. van Haaren: Iron Deficiency Anaemia: Its Effect on Maximum Aerobic Power and Responses to Exercise in African Males Aged 17-40 Years. *Clin. Sci.* 44:555, 1973
94. N. K. W. DeLeeuw, L. Lowenstein and Y-S. Hsieh: Iron Deficiency and Hydremia in Normal Pregnancy. *Medicine (Baltimore)* 45:291, 1966
95. D. P. Derman, T. H. Bothwell, A. P. MacPhail, J. D. Torrance, W. R. Bezwoda, R. W. Charlton, and F. G. H. Mayet: Importance of Ascorbic Acid in the Absorption of Iron from Infant Foods. *Scand. J. Haemat.* 25:193, 1980
96. D. Derman, M. Sayers, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, and F. Mayet: Iron Absorption from a Cereal Diet Containing Cane Sugar Fortified with Ascorbic Acid. *Brit. J. Nutr.* 38:261, 1977
97. E. Dillman, D. C. Johnson, J. Martin, B. Mackler, and C. Finch: Catecholamine Elevation in Iron Deficiency. *Amer. J. Physiol.* 297, 1979
98. E. Dillman, C. Gale, W. Green, D. G. Johnson, B. Mackler, and C. Finch: Hypothermia in Iron Deficiency due to Impaired T^4 to T^3 Conversion. *Amer. J. Physiol.* 239:377, 1980
99. P. B. Disler, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker, and F. Mayet: Studies on the

Fortification of Cane Sugar with Iron and Ascorbic Acid.
Brit. J. Nutr. 34:141, 1975

100. P. B. Disler, S. R. Lynch, R. W. Charlton, J. D. Torrance, and T. H. Bothwell: The Effect of Tea on Iron Absorption. Gut. 16:193, 1975
101. P. B. Disler, S. R. Lynch, J. D. Torrance, M. H. Sayers, T. H. Bothwell and R. W. Charlton: The Mechanism of the Inhibition of Iron Absorption by Tea. S. Afr. J. Med. Sci. 40:109-116, 1975
102. Documenta Geigy Scientific Tables, 7th Edition. K. Diem and C. Lentner, Editors, J. R. Geigy S. A., pp. 1-809, Basle, Switzerland, 1970
103. V. R. Edgerton, S. L. Bryant, C. A. Gillespie and G. W. Gardner: Iron Deficiency Anaemia and Physical Performance and Activity of Rats. J. Nutr. 102-381, 1972
104. V. R. Edgerton, G. W. Gardner, Y. Ohira, D. A. Gunawardena, and B. Senewiratne: Iron Deficiency Anaemia and Its Effect on Worker Productivity and Activity Patterns. Brit. Med. J. 2:154, 1979
105. G. Ekenved: Absorption from Different types of Iron Tablets - Correlation between Serum Iron Increase and Total Absorption of Iron. Scand J. Haemat. (Suppl. 28) 51, 1976
106. P. C. Elwood: Radio-Active Studies of the Absorption by Human Subjects of Various Iron Preparations from Bread. In: Iron in Flour. Ministry of Health Reports on Public Health and Medicines Subjects No. 117, Her Majesty's Stationery Office, pp. 1-50, London, 1968
107. P. D. Elwood, D. Newton, J. D. Eakins and D. A. Brown: Absorption of Iron from Bread. Amer. J. Clin. Nutr. 21:1162, 1968
108. P. C. Ellwood and G. A. Williams: A Comparative Trail of Slow-Release and Conventional Iron Preparations. Practitioner 204:812, 1970

109. J. M. England and P. M. Fraser: Differentiation of Iron Deficiency from Thalassaemia Trait by Routine Blood Count. *Lancet* 1:449, 1973
110. J. M. England and P. Fraser: Discrimination between Iron Deficiency and Heterozygous - Thalassaemia Syndromes in Differential Diagnosis of Microcytosis. *Lancet* 1:145, 1979
111. J. M. England, S. M. Ward and M. C. Down: Microcytes, Anisocytosis and the Red Cell Indices in Iron Deficiency. *Brit. J. Haemat.* 34:589, 1976
112. V. F. Fairbanks, J. L. Fahey and E. Beutler: In: *Clinical Disorders of Iron Metabolism.* Grune and Stratton, New York and London, 1971
113. Z. Farid, S. Bassily, A. R. Schubert, J. H. Nichols, and S. Guindi: Blood Loss in Chronic *Schistosoma Mansoni* Infections in Egyptian Farmers. *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.* 61:621, 1967
114. Z. Farid, V. N. Patwardhan and W. J. Darby: Parasitism and Anaemia. *Amer. J. Clin. Nutr.* 22:498, 1969
- 114a. V. Fenton, I. Cavill and J. Fisher: Iron Stores in Pregnancy. *Brit. J. Haemat.* 37:145-149, 1977
115. C. A. Finch, P. D. Gollnick, M. P. Hlastala, L. R. Miller, E. Dillman and B. Mackler: Lactic Acidosis as a Result of Iron Deficiency. *J. Clin. Invest.* 64:129, 1979
116. C. A. Finch and C. Lenfant: Oxygen Transport in Man. *New Engl. J. Med.* 286:407, 1972
117. C. A. Finch, L. R. Miller, A. R. Inamdar, R. Person, K. Seiler and B. Mackler: Iron Deficiency in the Rat. *Physiological and Biochemical Studies of Muscle Dysfunction.* *J. Clin. Invest.* 58:447, 1976
118. B. Flanagan, F. P. Muldowney and P. J. Cannon: The Relationships of Circulating Red Cell Mass, Basal Oxygen Consumption and Lean Body Mass during Normal Human

- Pregnancy. Clin. Sci. 30:439, 1966
119. Food and Nutrition Board. Proposed Fortification Policy for Cereal-Grain Products. National Academy of Sciences, Washington, D. C., 1974
 120. W. Forth and W. Rummel: Iron Absorption. Physiol. Rev. 53:724, 1973
 121. L. Garby, L. Irnell and I. Werner. Iron Deficiency in Women of Fertile Age in a Swedish Community. III. Estimation of Prevalence Based on Response to Iron Supplementation. Acta Med. Scand. 185: 113-117, 1969
 121. L. Garby and S. Areekul: Iron Supplementation in Thai Fish Sauce. Ann. Trop. Med. Parasitol. 68:467, 1974
 122. L. Garby and S. Sjölin: Some Observations on the Distribution Kinetics of Radioactive Colloidal Iron (Imferon and Ferric Hydroxide). Acta Med. Scand. 157:310, 1957
 123. G. W. Gardner, V. R. Edgerton, B. Senewiratne, R. J. Barnard and Y. Ohira: Physical Work Capacity and Metabolic Stress in Subjects with Iron Deficiency Anemia. Amer. J. Clin. Nutr. 30:910, 1977
 124. R. H. Girdwood: Treatment of Anaemia. Brit. Med. J. 1:599, 1952
 125. A. Goldberg, A. C. Lockhead, and J. H. Dagg: Histamine-fast Achlorhydria and Iron Absorption. Lancet 1:848, 1963
 126. E. Göltner: Iron Requirement and Deficiency in Menstruating and Pregnant Women. In: Iron Metabolism and Its Disorders. Proceedings of the 3rd Workshop Conference, Hoechst, Schloss Reisenburg, Excerpta Medica, p. 159, Amsterdam and Oxford, 1975
 127. R. Green, R. W. Charlton, H. Seftel, T. Bothwell, F. Mayet, B. Adams, C. Finch and M. Layrisse: Body Iron Excretion in Man. A Collaborative Study. Amer. J. Med. 45:336, 1968

128. J. Guillebaud, J. Bonner, J. Morehead and A. Matthews: Menstrual Blood Loss with Intrauterine Devices. *Lancet*, 1:387, 1976
129. A. Haddow and E. S. Horning: On the Carcinogenicity of an Iron-Dextran Complex. *J. Nat. Cancer Inst.* 34:109, 1960
130. O. Hagermark and S. Hoglund: Iron Metabolism in Tetracycline-Treated Acne Patients. *Acta Dermat.* (Stockholm) 54:45, 1974
131. J. A. E. Halkett, T. Peters and J. F. Ross: Studies on the Deposition and Nature of Egg Yolk Iron. *J. Biol. Chem.* 231:187, 1958
132. L. Hallberg: Oral Iron Therapy - Factors Affecting the Absorption In: *Iron Deficiency, Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy.* L. Hallberg, H. G. Harwerth and A. Vannotti, Editors, Academic Press, pp. 551-572. London and New York, 1970
133. L. Hallberg: Iron Nutrition in Industrialized Countries. *European Society of Nutrition.* In Press
134. L. Hallberg. Unpublished Data
135. L. Hallberg, S. J. Baker, C. O. Chichester, J. D. Cook, E. M. DeMaeyer, H. Newmark, H. L. Shapiro and L. J. Teply: Iron Deficiency: A Challenge to the Pharmaceutical Industry. *Pharmaceut. Technol.* Oct., 1979
136. L. Hallberg and E. Björn-Rasmussen: Determination of Iron Absorption from Whole Diet. A New Two-Pool Model Using Two Radioiron Isotopes Given as Haem and Non-haem Iron. *Scand. J. Haematol.* 9:193, 1972
137. L. Hallberg, E. Björn-Rasmussen, G. Ekenved, L. Garby, L. Rossander, R. Pleehachinda, R. Suwanik, and B. Arvidsson: Absorption of Iron Tablets Given with Different Meals. *Scand. J. Haematol.* 21:215, 1978

138. L. Hallberg, E. Björn-Rasmussen, L. Garby, R. Pleehachinda and R. Suwanik: Iron Absorption from South East Asian Diets and the Effect of Iron Fortification. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31:1403, 1978
139. L. Hallberg, A. M. Högdahl, L. Nilsson and G. Rybo: Variation in Iron Loss in Women. In: Occurrence, Causes and Prevention of Nutritional Anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation, VI. 1967, pp. 115-120, Almquist and Wiksell, Stockholm, 1968
140. L. Hallberg, A.-M. Högdahl, L. Nilsson and Rybo: Menstrual Blood Loss - A Population Study. Variation at Different Ages and Attempts to Define Normality. *Acta Obstet. Gynaec. Scand.* 45:320, 1966
141. L. Hallberg and L. Nilsson: Determination of Menstrual Blood Loss. *Scand. J. Clin. & Lab. Invest.* 16:244, 1964
142. L. Hallberg, A. Norrby and L. Sölvell: Oral Iron with Succinic Acid in the Treatment of Iron Deficiency Anaemia. *Scand. J. Haemat.* 8:104, 1971
143. L. Hallberg, L. Ryttinger and L. Sölvell: Side Effects of Oral Iron Therapy. A Double Blind Study of Different Iron Compounds in Tablet Form. *Acta Med. Scand.* 18 (Suppl. 459) 3, 1966
144. L. Hallberg and L. Sölvell: Succinic Acid as Absorption Promoter in Iron Tablets. Absorption and Side Effects. *Acta Med. Scand.* 181 (Suppl. 459) 23, 1966
145. L. Hallberg, L. Sölvell and H. Brise: Search for Substances Promoting the Absorption of Iron. Studies on Absorption and Side Effects. *Acta Med. Scand.* 181 (Suppl. 459): 11, 1966
146. L. Hallberg, L. Sölvell and B. Zederfeldt: Iron Absorption after Partial Gastrectomy. A Comparative Study on the Absorption from Ferrous Sulphate and Haemoglobin. *Acta Med. Scand.* (Suppl. 445):269, 1966
147. J. A. Halsted: Geophagia in Men. Its Nature and Nutritional Effects. *Amer. J. Clin. Nutr.* 21:1384, 1968

148. R. C. Hartman, D. E. Jenkins Jr., L. D. McKee and R. M. Heyssel: Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Clinical and Laboratory Studies Relating to Iron Metabolism and Therapy with Androgen and Iron. *Medicine*. (Baltimore) 45:331, 1966
149. D. M. Hegsted, C. A. Finch and T. D. Kinney: The Influence of Diet on Iron Absorption II: The Interrelationship of Iron and Phosphorous. *J. Exper. Med.* 90:147, 1949
150. H. C. Heinrich, H. Bartels, B. Heinisch, K. Hausmann, R. Kuse, W. Humke and H. J. Mauss: Intestinale ^{59}Fe -resorption und Prälatenter Eisenmangel Während der Gravidität des Menschen. *Klin. Wschr.* 46:199, 1968
151. H. C. Heinrich, Ch. Bender-Gotze, E. E. Gabbe, H. Bartels and K. H. Oppitz: Absorption of Inorganic Iron ($^{59}\text{Fe}^{2+}$) in Relation to Iron Stores in Pancreatic Exocrine Insufficiency due to Cystic Fibrosis. *Klin. Wschr.* 55:587, 1977
152. H. C. Heinrich, J. Brüggemann, E. E. Gabbe and M. Gläser: Correlation between Diagnostic $^{59}\text{Fe}^{2+}$ Absorption and Serum Ferritin Concentration in Man. *Z. Naturforsch* 32c:1023, 1977
153. H. C. Heinrich, and E. E. Gabbe: Whole Body ^{59}Fe -Elimination Rates and Corresponding Blood Losses in Patients with Factitious Anemia Induced by Self-Blood Letting. *Klin. Wschr.* 56:1057, 1978
154. H. C. Heinrich, E. E. Gabbe, K. H. Oppitz, D. H. Whang, Ch. B. Götze, K. H. Schäfer, W. Schröter, and A. A. Pfau: Absorption of Inorganic and Food Iron in Children with Heterozygous and Homozygous Beta-Thalassemia. *Z. Kinderheilk* 115:1, 1973
155. P. A. Henderson, and R. S. Hillman: Characteristics of Iron Dextran Utilization in Man. *Blood* 34:357, 1969
156. C. M. Hershko, L. Karsai, L. Eylon and G. Izak: The Effect of Chronic Iron Deficiency on Some Biochemical Functions of the Human Hemopoietic Tissue. *Blood*

36:321, 1970

157. R. S. Hillman and C. A. Finch: Red Cell Manual, Ed. 4, F. A. Davis Company, pp. 1-84, Philadelphia, Pa., 1974
158. R. S. Hillman and P. A. Henderson: Control of Marrow Production by Relative Iron Supply. J. Clin. Invest. 48:454, 1969
159. H. Hoensch, D. H. Woo, S. B. Raffin and R. Schmid: Oxidative Metabolism of Foreign Compounds in Rat Small Intestine: Cellular Localization and Dependence on Dietary Iron. Gastroenterology 70:1063, 1976
160. A. V. Hoffbrand, K. Ganeshaguru, J. W. L. Hooton, and M. H. N. Tattersall: Effect of Iron Deficiency and Desferrioxamine on DNA Synthesis in Human Cells. Brit. J. Haemat. 33:517, 1976
161. J. M. Holt, M. W. L. Gear and G. T. Warner: The Role of Chronic Blood Loss in the Pathogenesis of Postgastrectomy Iron Deficiency Anaemia. Gut. 11:247, 1970
162. A. Hurtado: Some Clinical Aspects of Life at High Altitudes. Ann. Int. Med. 53:247, 1960
163. R. Hussain, R. B. Walker, M. Layrisse, P. Clark and C. A. Finch: Nutritive Value of Food Iron. Amer. J. Clin. Nutr. 16:465, 1965
164. F. E. Hytten, G. A. Cheyne and A. J. Klopper: Iron Loss in Menstruation. J. Obst. Gyn. Brit. Empire. 71:255, 1964
165. Inter-Departmental Committee on Nutrition for National Defense Nutrition Surveys 1956-1963, U. S. Department of Defense
166. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG): Guidelines for the Eradication of Iron Deficiency Anemia. A Report of the International Nutritional Anemia Consultative Group, The Nutrition Foundation, pp. 1-29, New York and Washington, 1977

167. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG): Iron Deficiency in Infancy and Childhood. A Report Prepared for INACG by P. R. Dallman, A. M. Siimes and A. Stekel for the Nutrition Foundation, pp. 1-49, New York and Washington, 1979
168. A. Jacobs: Tissue Changes in Iron Deficiency. *Brit. J. Haemat.* 16:1, 1969
169. A. Jacobs and D. A. Greenman: Availability of Food Iron. *Brit. Med. J.* 1:673, 1969
170. A. Jacobs, E. Miller, M. Worwood, M. R. Beamish and C. A. Wardrop: Ferritin in the Serum of Normal Subjects and Patients with Iron Deficiency and Iron Overload. *Brit. Med. J.* 4:206, 1972
171. P. Jacobs, T. H. Bothwell and R. W. Charlton: Role of Hydrochloric Acid in Iron Absorption. *J. Appl. Physiol.* 19:187, 1964
172. J. Jarvis and A. Jacobs: Morphological Abnormalities in Lymphocyte Mitochondria Associated with Iron Deficiency Anaemia. *J. Clin. Path.* 27:973, 1974
173. H. D. Johnson, T. A. Khan, R. Srivatsa, F. H. Doyle, and R. B. Welbourn: The Late Nutritional and Haematological Effects of Vagal Section. *Brit. J. Surg.* 56:4, 1969
174. D. H. M. Joynson, A. Jacobs, D. Murray-Walker and A. E. Dolby: Defect of Cell-Mediated Immunity in Patients with Iron Deficiency Anaemia. *Lancet* 11:1058, 1972
175. J. M. Judiseh, J. L. Naiman and F. A. Oski: The Fallacy of the Fat Iron-Deficient Child. *Pediatrics* 37:987, 1966
176. T. Karlefors and A. Norden: Studies on Iron-Dextran Complex. *Acta Med. Scand.* 163 (Suppl. 342):1, 1958
177. H. Kavin, R. W. Charlton, P. Jacobs and T. H. Bothwell: Effect of the Exocrine Pancreatic Secretions on Iron Absorption. *Gut.* 8:556, 1967

178. A. M. Kelly, D. J. MacDonald and A. N. McDougall: Observations on Maternal and Foetal Ferritin Concentrations at Term. *Brit. J. Obstet. Gynaec.* 85:338, 1978
179. K. A. Kelly, A. Turnbull, E. E. Commock, L. M. Nyhus, H. M. Harkins and C. A. Finch: Iron Absorption after Gastrectomy: An Experimental Study in the Dog. *Surgery* 62:356, 1967
180. L. M. Kernoff, J. Domonisse and E. D. du Toit: Utilization of Iron Dextran in Recurrent Iron Deficiency Anaemia. *Brit. J. Haemat.* 30:419, 1975
181. D. N. S. Kerr and S. Davidson: Gastrointestinal Intolerance to Oral Iron Preparations. *Lancet* 2:489, 1958
182. C. Kimber, J. F. Patterson and L. R. Weintraub: The Pathogenesis of Iron Deficiency Anaemia Following Partial Gastrectomy. *J. Amer. Med. Assoc.* 202:935, 1967
183. R. D. King, H. A. Khan, J. C. Foye, J. H. Greenberg and H. E. Jones: Transferrin, Iron and Dermatophytes, I. Serum Dermatophyte Inhibitory Component Definitively Identified as Unsaturated Transferrin. *J. Lab. & Clin. Med.* 86:204, 1975
184. F. A. Klipstein, I. M. Samloff and E. A. Schenck: Tropical Sprue in Haiti. *Ann. Inter. Med.* 64:575, 1966
185. M. E. Koller, I. Romslo, P. H. Finne, F. Brockmeier and I. Tyssebotn: The Diagnosis of Iron Deficiency by Erythrocyte Protoporphyrin and Serum Ferritin Analyses. *Acta Paediat. Scand.* 67:361, 1978
186. I. N. Kuhn, E. R. Monsen, J. D. Cook and C. A. Finch: Iron Absorption in Man. *J. Lab. & Clin. Med.* 71:715, 1968
187. E. E. Langer, R. G. Haining, R. F. Labbe, P. Jacobs, E. F. Crosby and C. A. Finch: Erythrocyte Protoporphyrin. *Blood* 40:112, 1972

188. P. Lanzkowsky: The Influence of Maternal Iron Deficiency Anemia on the Hemoglobin of The Infant. Arch. Dis. Child. 36:205, 1961
189. C. B. Laurell: Plasma Iron and the Transport of Iron in the Organism. Pharmacol. Rev. 4:371, 1952
190. M. Layrisse, J. D. Cook, C. Martinez, M. Roche, I. N. Kuhn, R. B. Walker and C. A. Finch: Food Iron Absorption: A Comparison of Vegetable and Animal Foods. Blood 33:430, 1969
191. M. Layrisse and C. Martinez-Torres: Fe (III)-EDTA Complex as Iron Fortification. Amer. J. Clin. Nutr. 30:116, 1977
192. M. Layrisse, C. Martinez-Torres, J. D. Cook, R. Walker and A. C. Finch: Iron Fortification of Food: Its Measurement by the Extrinsic Tag Method. Blood 41:333, 1973
193. M. Layrisse, C. Martinez-Torres and M. Gonzalez: Measurement of the Total Daily Dietary Iron Absorption by the Extrinsic Tag Method. Amer. J. Clin. Nutr. 27:152, 1974
194. M. Layrisse, C. Martinez-Torres and M. Roche: The Effect of Interaction of Various Foods on Iron Absorption. Amer. J. Clin. Nutr. 31:1175, 1968
195. M. Layrisse and M. Roche: The Relationship between Anemia and Hookworm Infection. Amer. J. Hyg. 79:279, 1964
196. K. Lee and F. M. Clydesdale: Iron Sources Used in Food Fortification and Their Changes due to Food Processing. CRC Crit. Rev. in Food Sci. and Nutr. 11:117, 1979
197. R. Leibel, D. Greenfield and E. Pollitt: Biochemical and Behavioural Aspects of Sideropenia. Brit. J. Haemat. 41:145, 1979
198. J. Lindenbaum, T. H. Kent and H. Sprinz: Malabsorption and Jejunitis in American Peace Corps Volunteers in

Pakistan. Ann. Int. Med. 65:1201, 1966

199. D. A. Lipschitz, J. D. Cook and C. A. Finch: A Clinical Evaluation of Serum Ferritin. New Engl. J. Med. 290:1213, 1974
200. D. A. Lipschitz, K. M. Simpson, J. D. Cook and E. R. Morris: Absorption of Monoferric Phytate by Dogs. J. Nutr. 109:1154, 1979
201. D. Llewellyn-Jones: Severe Anaemia in Pregnancy. Austral. New. Zeal. J. Obstet. Gynaec. 5:191, 1965
202. S. Lock and A. E. Bender: Measurement of Chemically-Available Iron in Foods by Incubation with Human Gastric Juice in vitro. Brit. J. Nutr. 43:413, 1980
203. L. Lowenstein, Y. S. Hsieh, L. Brunton, N. K. de Leeuw and B. A. Cooper: Nutritional Deficiency and Anemia in Pregnancy. Postgrad. Med. 31:72, 1962
204. J. N. Lukens: Iron Deficiency and Infection: Fact or Fable. Amer. J. Dis. Child. 129:160, 1975
205. C. J. Lund and J. C. Donovan: Blood Volume during Pregnancy. Amer. J. Obst. Gyn. 98:393, 1967
206. M. G. McCall, G. E. Newman, J. R. P. O'Brien and L. J. Witts: Studies on Iron Metabolism. 2. The Effects of Experimental Iron Deficiency in the Growing Rat. Brit. J. Nutr. 16:305, 1962
207. P. R. McCurdy: Oral and Parenteral Iron Therapy. A Comparison. J. Amer. Med. Assoc. 191:859, 1965
208. L. G. MacDougall, R. Anderson, G. M. McNab and J. Katz: The Immune Response in Iron Deficient Children: Impaired Cellular Defense Mechanisms with Altered Humoral Components. J. Ped. 86:833, 1975
209. A. P. MacPhail, T. H. Bothwell, J. D. Torrance, D. P. Derman, W. R. Bezwoda and R. W. Charlton: Factors Affecting the Absorption of Iron From Fe (III) - EDTA. Brit. J. Nutr. In Press

210. A. P. MacPhail, R. W. Charlton, T. H. Bothwell and J. D. Torrance: The Relationship between Maternal and Infant Iron Status. *Scand. J. Haemat.* 25:141-150, 1980
211. A. P. MacPhail, T. H. Bothwell, J. D. Torrance, D. P. Derman, W. R. Bezwoda, R. W. Charlton and F. G. H. Mayet: Iron Nutrition in Indian women at Different Ages. *South Afr. Med. J.* In Press
212. B. Mackler, R. Person, L. R. Miller, A. R. Inamdar, and C. A. Finch: Iron Deficiency in the Rat: Biochemical Studies of Brain Metabolism. *Pediatr. Res.* 12:217, 1978
213. B. E. O. Magnusson: Iron Absorption after Antrectomy with Gastroduodenostomy. *Scand. J. Haemat.* (Suppl. 26):1, Munksgaard, Copenhagen, 1976
214. C. M. Martin, J. H. Jandl and M. Finland: Enhancement of Acute Bacterial Infections in Rats and Mice by Iron and Their Inhibition by Human Transferrin. *J. Infect. Dis.* 112:158, 1963
215. C. Martinez-Torres and M. Layrise: Nutritional Factors in Iron Deficiency: Food Iron Absorption. In: *Clinics in Haematology*. Vol. 2. S. T. Callender, Editor, pp. 339-352, W. B. Saunders and Co., Philadelphia, Toronto, 1973
216. C. Martinez-Torres, E. L. Romano, M. Renzi and M. Layrise: Fe (III) - EDTA Complex as Iron Fortification: Further Studies. *Amer. J. Clin. Nutr.* 32:809, 1979
217. T. A. Miller: Hookworm Infection in Man. *Advances in Parasitology* 17:315, 1979
218. V. Minnich, A. Okcuoglu, Y. Tarcon, A. Arcasoy, S. Cin, O. Yorukoglu, F. Renda and B. Demirag: Pica in Turkey. II. Effects of Clay upon Iron Absorption. *Amer. J. Clin.* 21:78, 1968

219. E. R. Monsen, L. Hallberg, M. Layrisse, D. M. Hegsted, J. D. Cook, W. Hertz, and C. A. Finch: Estimation of Available Dietary Iron. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31:134, 1978
220. E. R. Monsen, I. N. Kuhn and C. A. Finch: Iron Status of Menstruating Women. *Amer. J. Clin. Nutr.* 20:842, 1967
221. C. V. Moore: Iron Metabolism and Nutrition. In: *Harvey Lect. 1959-1960.* Academic Press, Vol. 55, pp. 67-101, New York, 1961
222. C. V. Moore: Iron Nutrition and Requirements. *Scand. J. Haemat. Series Hematologica* 6:1, 1965
223. E. R. Morris, K. N. Simpson and J. D. Cook: Dephytinized versus Non-Dephytinized Wheat Bran and Iron Absorption in Man. *Amer. J. Clin. Nutr.* 33:941, 1980
224. M. J. Murray, A. B. Murray, N. J. Murray and M. B. Murray: The Effect of Iron Status of Nigerian Mothers on That of Their Infants at Birth and 6 Months, and on the Concentration of Fe in Breast Milk. *Brit. J. Nutr.* 39:627, 1978
225. H. A. Nadiger, K. A. V. R. Krishnamachari, A. Nadamuni Nardu, B. S. Narasinga Rao and S. G. Srikantia: The Use of Common Salt (sodium chloride) Fortified with Iron to Control Anaemia: Results of a Preliminary Study. *Brit. Nutr.* 43:45, 1980
226. B. S. Narasinga Rao, S. Prasad and S. V. Apte: Iron Absorption in Indians Studied by Whole Body Counting: A Comparison of Iron Compounds Used in Salt Fortification. *Brit. J. Haemat.* 2:281, 1972
227. B. S. Narasinga Rao and T. Prabharanthi: An in vitro Method for Predicting the Bio-Availability of Iron from Foods. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31:169, 1978
228. L. Nilsson and L. Sölvell: Clinical Studies on Oral Contraceptives - A Randomized Double-Blind Crossover Study of Four Different Populations. *Acta Obstet. Gynaec. Scand.* 46 (Suppl. 8):1, 1967

229. A. Norrby, and L. Sölvell: Iron Absorption and Haemoglobin Regeneration in Posthaemorrhagic Anaemia - Studies on the Absorption Pattern during Oral Iron Therapy. *Scand. J. Haemat.* (Suppl. 20):75, 1974
230. Y. Ohira, V. R. Edgerton, G. W. Gardner, B. Senewiratne, R. J. Barnard and D. R. Simpson: Work Capacity, Heart Rate and Blood Lactate Responses to Treatment. *Brit. J. Haemat.* 41:365, 1979
231. A. Okcuoglu, A. Arcasoy, V. Minnich, Y. Tarcon, S. Cin, O. Yorukoglu, B. Demirag and F. Renda: Pica in Turkey. I. The Incidence and Association with Anaemia. *Amer. J. Clin. Nutr.* 19:125, 1966
232. E. Olson, B. Isaksson, A. Norrby, and L. Sölvell: Food Iron Absorption in Iron Deficiency. *Amer. J. Clin. Nutr.* 31:106, 1978
- 232a. K. S. Olsson, P. A. Heedman and F. Staugard: Preclinical Hemochromatosis in a Population on a High-Iron-Fortified Diet. *J. Amer. Med. Assoc.* 239:1999, 1978
233. K. S. Olsson and A. Weinfeld: Availability of Iron Dextran for Haemoglobin Synthesis. *Acta Med. Scand.* 192:543, 1972
234. A. A. Paul and D. A. T. Southgate: In: *The Composition of Foods*, pp. 1-418, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, Amsterdam, New York and Oxford, 1976
235. M. J. Pipard, G. T. Warner, S. T. Callender and D. J. Weatherall: Iron Absorption and Loading in β -Thalassaemia Intermedia. *Lancet* ii:819, 1979
236. G. W. Pla and J. C. Fritz: Availability of Iron. *J. Ass. Offic. Anal. Chem.* 53:791, 1970
237. G. W. Pla and J. C. Fritz: Collaborative Study of the Hemoglobin Repletion Test in Chicks and Rats for Measuring Availability of Iron. *J. Ass. Offic. Anal. Chem.* 54:13, 1971

238. G. W. Pla, B. N. Harrison and J. C. Fritz: Comparison of Chicks and Rats as Test Animals for Studying Bio-Availability of Iron, with Special Reference to Use of Reduced Iron in Enriched Bread. *J. Ass. Offic. Anal. Chem.* 56:1369, 1973
239. G. W. Pla, J. C. Fritz and C. L. Rollinson: Relationship between Biological Availability and Solubility Rate of Reduced Iron. *J. Ass. Offic. Anal. Chem.* 59:582, 1976
240. J. S. Prasad: Leucocyte Function in Iron Deficiency Anemia *Amer. J. Clin. Nutr.* 32:550, 1979
241. A. Prasad, J. A. Halsted, and M. Nadimi: Syndrome of Iron Deficiency, Anemia, Hepatosplenomegaly, Hypogonadism, Dwarfism and Geophagia. *Amer. J. Med.* 31:532, 1961
242. J. A. Pritchard: Changes in the Blood Volume during Pregnancy and Delivery. *Anaesthesiology* 26:393, 1965
243. J. A. Pritchard: Hemoglobin Regeneration in Severe Iron Deficiency Anemia. Response to Orally and Parenterally Administered Iron Preparation. *J. Amer. Med. Assoc.* 195:717, 1966
244. S. B. Raffin, C. H. Woo, K. T. Roost, D. C. Price, and R. Schmid: Intestinal Absorption of Hemoglobin Iron-Heme Cleavage by Mucosal Heme Oxygenase. *J. Clin. Invest.* 54:1344, 1974
245. W. N. M. Ramsay: Plasma Iron. *Advanc. Clin. Chem.* 1:1, 1958
246. P. S. Reddy, and M. Lewis: The Adverse Effect of Intravenous Iron-Dextran in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 12:454, 1969
247. R. D. Reynolds, H. J. Binder, M. B. Miller, W. W. Y. Chang, and S. Horan: Papophagia and Iron Deficiency Anemia. *Ann. Int. Med.* 69:435, 1968
248. H. G. Richmond: Introduction of Sarcoma in the Rat by Iron Dextran Complex. *Brit. Med. J.* 1:947, 1959

249. E. Rios, D. A. Lipschitz, J. D. Cook and N. J. Smith: Relationship of Maternal and Infant Iron Stores as Assessed by Determination of Plasma Ferritin. *Pediatrics* 55:694, 1975
250. M. Roche, and M. Layrisse: The Nature and Causes of Hookworm Anemia. *Amer. J. Trop. Med. & Hyg.* 15:1029, 1966
251. L. Rossander, L. Hallberg and E. Björn-Rasmussen: Absorption of Iron from Breakfast Meals. *Amer. J. Clin. Nutr.* 32:2482, 1979
252. J. J. Rovinsky, and H. Jaffin: Cardiovascular Hemodynamics in Pregnancy. I. Blood and Plasma Volumes in Multiple Pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 93:1, 1965
253. P. K. Russell, M. A. Aziz, N. Ahmad, T. H. Kent and E. J. Gangarosa: Enteritis and Gastritis in Young Asymptomatic Pakistani Men. *Amer. J. Dig. Dis.* 11:296, 1966
254. G. Rybo: Physiological Causes of Iron Deficiency in Women: Menstruation and Pregnancy. *Clinics in Haematology* 2:269, 1973
255. G. Rybo and L. Sölvell: Side Effect Studies on a New Sustained Release Iron Preparation. *Scand. J. Haemat.* 8:257, 1971
256. U. M. Saarinen, M. A. Siimes and P. R. Dallman: Iron Absorption in Infants: High Bio-Availability of Breast Milk Iron as Indicated by the Extrinsic Tag Method of Iron Absorption and by the Concentration of Serum Ferritin. *J. Pediatr.* 91:36, 1977
257. G. Sayers, D. A. Lipschitz, M. Sayers, H. C. Seftel, T. H. Bothwell and R. W. Charlton: The Relationship between Pica and Iron Nutrition in Johannesburg Bantu Adults. *S. Afr. J. Nutr.* 48:53, 1974
258. M. H. Sayers, S. R. Lynch, P. Jacobs, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker and F. Mayet: The Effects of Ascorbic Acid Supplementation on the Absorption of Iron

- in Maize, Wheat and Soya. Brit. J. Haemat. 24:209, 1973
259. M. H. Sayers, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker and F. Mayet: Iron Absorption from Rice Meals Cooked with Fortified Salt Containing Ferrous Sulphate and Ascorbic Acid. Brit. J. Nutr. 31:367, 1974
260. M. H. Sayers, S. R. Lynch, R. W. Charlton, T. H. Bothwell, R. B. Walker and F. Mayet: The Fortification of Common Salt with Ascorbic Acid and Iron Brit. J. Haemat. 28:483, 1974
261. S. G. Schade, R. J. Cohen, and M. E. Conrad: Effect of Hydrochloric Acid on Iron Absorption. New Engl. J. Med. 279:672, 1968
262. J. T. Scott, I. H. Porter, S. M. Lewis, and A. St. J. Dixon: Studies in Gastrointestinal Bleeding Caused by Corticosteroids, Salicylates and Other Analgaesics. Quart. J. Med. 30:167, 1961
263. B. G. Shah, A. Giroux and B. Belonje: Specifications for Reduced Iron as a Food Additive. J. Agric. Food Chem. 25:592, 1977
264. L. M. Sharpe, W. C. Peacock, R. Cooke and R. S. Harris: The Effect of Phytate and Other Food Factors on Iron Absorption. J. Nutr. 41:433, 1950
265. I. Shine and S. Lal: A Strategy to Detect β -Thalassemia Minor. Lancet 1:692, 1977
266. R. J. Shott and B. F. Andrews: Iron Status of A Medical High Risk Population at Delivery. Amer. J. Dis. Child. 124:369, 1972
267. M. A. Siimes, E. Vuouri and P. Kuitunen: Breast Milk Iron - A Declining Concentration during the Course of Lactation. Acta Paediat. Scand. 68:29, 1979
268. M. M. Simon, B. Bourel, B. Genetet, and R. Fauchet: Idiopathic Hemocromatosis. Demonstration of Recessive Transmission and Early Detection by Family HLA Typing.

New Engl. J. Med. 297:1017, 1977

269. P. N. Singla, S. Chand, K. Sushia and K. N. Agarwal: Effect of Maternal Anaemia on the Placenta and the New Born Infant. *Acta Paed. Scand.* 67:645, 1978
270. L. Sölvell: Oral Iron Therapy - Side Effects. In: *Iron Deficiency - Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy.* L. Hallberg, H. C. Harwerth and A. Vannotti, Editors, pp. 573-583, Academic Press, London and New York, 1970
271. B. L. Soni, and D. C. Sharma: Total and Ionizable Iron in Common Indian Cooked Foods. *Amer. J. Clin. Nutr.* 27:455, 1974
272. S. K. Sood, K. Ramachandran, M. Mathur, K. Gupta, V. Ramalingaswami, C. Swarnabai, J. Ponniah, V. I. Mathan and S. J. Baker: World Health Organization-Sponsored Collaborative Studies on Nutritional Anaemia in India. *Quart. J. Med.* 44:241, 1975
273. S. K. Sood, K. Ramachandran, K. Rani, V. Ramalingaswami, V. I. Mathan, J. Ponniah and S. J. Baker: World Health Organization-Sponsored Collaborative Studies on Nutritional Anaemia in India. The Effect of Parenteral Iron Administration in the Control of Anaemia of Pregnancy. *Brit. J. Nutr.* 42:399, 1979.
274. A. J. Sproule, J. H. Mitchell and W. F. Miller: Cardio-pulmonary Physiological Responses to Heavy Exercise in Patients with Anemia *J. Clin. Invest.* 39:378, 1960
275. S. G. Srikantia, J. S. Prasao, C. Bhaskaram and K. A. V. R. Krishnamachari: Anaemia and Immune Response. *Lancet* I:1307, 1976
276. A. R. Stevens, Jr., G. Pirzio-Biroli, H. N. Harkins, L. M. Nyhus and C. A. Finch: Iron Metabolism in Patients after Partial Gastrectomy. *Ann. Surg.* 149:534, 1959
277. W. D. Stone: Gastric Secretory Response to Iron Therapy. *Gut.* 9:99, 1968

278. I. D. Strickland, C. De Saintougue, F. E. Boulton, B. Francis, J. Ronbikova and J. I. Waters: The Therapeutic Equivalence of Oral and Intravenous Iron in Renal Dialysis Patients. *Clin. Nephrol.* 7:55, 1977
279. J. L. Sulzer, H. Wesley and F. Leoning: Nutrition and Behavior in Head Start Children: Results from the Tulane Study. In: *Development and Social Behavior*. D. J. Kallen, Editor, pp. 73-242, Department of Health, Education and Welfare, Publication No. (NIH), Washington, D. C., 1973
280. M. Sussman: Iron and Infection. In: *Iron in Biochemistry and Medicine*. A. Jacobs and M. Worwood, Editors, pp. 649-679, Academic Press, London, 1974
281. R. Suwanik: Iron and Iodine Fortification in Thailand. *J. Med. Assoc. Thailand* 62 (Suppl. 1):21, 1979
282. B. Svanberg, B. Arvidsson, A. Norrby, G. Rybo and L. Sölvell: Absorption of Supplemental Iron during Pregnancy - A Longitudinal Study with Repeated Bone-Marrow Studies and Absorption Measurements. In: *Absorption of Iron in Pregnancy*. *Acta Obstet. et Gynaec. Scand.* (Suppl. 48):87, 1975
283. Pasricha Swaran: A Survey of Dietary Intake in a Group of Pregnant and Lactating Women. *Indian J. Med. Res.* 46:605, 1958
284. A. L. Symes, T. L. Fourkes, M. B. H. Youdim, G. Gregoriadis and H. Boinbaum: Decreased Monoamine Oxidase Activity in Liver of Iron Deficient Rats. *Can. J. Biochem.* 47:999, 1969
285. G. Theodoropoulos, A. Makkous, and M. Constantoulakis: Lymph Node Enlargement after a Single Massive Infusion of Iron-Dextran. *J. Clin. Path.* 21:492, 1968
286. W. J. Thomas, H. M. Koenig, A. L. Lightsey and R. Green: Free Erythrocyte Porphyrin: Hemoglobin Ratios, Serum Ferritin, and Transferrin Saturation Levels during Treatment of Infants with Iron Deficiency Anaemia. *Blood* 49:455, 1977

287. W. B. Thorsen, D. Western, Y. Tanaka and J. F. Morrissey: Aspirin Injury to the Gastric Mucosa. Arch. Int. Med. 121:499, 1968
288. L. A. Turnberg: The Absorption of Iron after Partial Gastrectomy. Quart. J. Med. (New Series) 35:107, 1966
289. A. L. Turnbull: The Absorption of Radioiron Given with a Standard Meal after Polya Partial Gastrectomy. Clin. Sci. 28:499, 1965
290. A. L. Turnbull, F. Cleton and C. A. Finch: Iron Absorption IV. The Absorption of Hemoglobin Iron. J. Clin. Invest. 41:1898, 1962
291. United States Department of Health, Education and Welfare Publication No. 72-8131: Ten-State Nutrition Survey, 1972
292. H. G. Van Eijk, W. F. Wiltink and G. Bos: The Relation of Erythrocyte Porphyrins to Hemoglobin, Haematocrit, Transferrin and Serum Iron. Clin. Chim. Acta 53:35, 1974
293. S. Vestemark and B. Andersen: Iron Determination in Human Milk. Danish Med. Bull. 13:8, 1966
294. F. E. Viteri. In: Control of Nutritional Anaemia with Special Reference to Iron Deficiency. World Health Organization Technical Report Series no. 580, p. 58, Geneva, 1975
295. F. E. Viteri, R. Garcia-Ibanez, and B. Torun: NaFe EDTA as an Iron Fortification Compound in Central America. Absorption Studies. Amer. J. Clin. Nutr. 31:961, 1978
296. F. E. Viteri and B. Torun: Anaemia and Physical Work Capacity. In: Clinics in Haematology. Vol. 3. No. 3. L. Garby, Editor, pp. 609-626, W. B. Saunders Co. Ltd. London, Philadelphia, Toronto, 1974
297. E. Vouri: Intake of Copper, Iron, Manganese and Zinc by Healthy, Exclusively-Breast-Fed Infants during the First 3 Months of Life. Brit. J. Nutr. 41:407, 1979

298. R. O. Wallerstein: Intravenous Iron-Dextran Complex. Blood 32:690, 1968
299. J. R. Walsh and M. Fredrickson: Serum Ferritin, Free Erythrocyte Protoporphyrin and Urinary Iron Excretion in Patients with Iron Disorders. Amer. J. Med. Sci. 273:293, 1977
300. G. O. Walters, A. Jacobs, M. Worwood and D. Trevett: Iron Absorption in Normal Subjects and Patients with Idiopathic Haemochromatosis: Relationship with Serum Ferritin Concentration. Gut. 16:188, 1975
301. G. O. Walters, F. M. Miller and M. Worwood: Serum Ferritin Concentration and Iron Stores in Normal Subjects. J. Clin. Path. 26:770, 1973
- 301a. P. Wasi and P. Pootrakul: Personal Communication
302. M. G. T. Ebb, M. R. H. Taylor and P. B. B. Gatenby: Iron Absorption in Coeliac Disease of Childhood and Adolescence Brit. Med. J. 2:152, 1967
303. T. E. Webb and F. A. Oski: Iron Deficiency Anemia and Scholastic Achievement. J. Pediatr. 82:827, 1973
304. T. E. Webb and F. A. Oski: Behavioral Status of Young Adolescents with Iron Deficiency Anemia. J. Special Med. 8:153, 1974
305. E. D. Weinberg: Metallic Ions and Host-Parasite Interactions. Bacteriol. Rev. 30:136, 1966
306. E. D. Weinberg: Iron and Susceptibility to Infectious Disease. Science 184:952, 1974
307. E. B. Weinberg: Iron and Infection. Microbiol. Rev. 42:45, 1978
308. K. Weinbren, R. Salm and C. Greenberg: Intramuscular Injections of Iron Compounds and Oncogenesis in Man. Brit. Med. J. 1:683, 1978

309. A. Weinfeld: Iron Stores. In: Iron Deficiency - Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H.-G. Harwerth and A. Vanotti, Editors, pp. 329-372, Academic Press, London and New York, 1970
310. G. Will: The Absorption, Distribution and Utilization of Intramuscularly Administered Iron-Dextran: A Radio-Isotope Study. Brit. J. Haemat. 14:395, 1968
311. G. Will, D. H. Lawson, P. C. King, K. Boddy, and A. L. Linton: Blood Loss in the Kolff Twin Coil Artificial Kidney. Nephron 7:331, 1970
312. J. Williams: The Effect of Ascorbic Acid on Iron Absorption in Post-Gastrectomy Anaemia and Achlorhydria. Clin. Scin. 18:521, 1959
313. L. J. Witts: Hypochromic Anaemia. William Heinemann Medical Books Ltd., London, 1969
314. J. K. Woods, P. F. A. Milner and U. N. Pathak: The Metabolism of Iron-Dextran given as a Total-Dose Infusion to Iron Deficient Jamaican Subjects. Brit. J. Haemat. 14:119, 1968
315. C. W. Woodruff and E. B. Bridgeforth: Relationship between the Hemogram of the Infant and that of the Mother during Pregnancy. Pediatrics. 12:631, 1953
316. World Health Organization Technical Report Series No. 405: Nutritional Anaemias. Report of a World Health Organization Scientific Group, 1968
317. World Health Organization Technical Report Series No. 452: Requirements of Ascorbic Acid, Vitamin D, Vitamin B₁₂, Folate and Iron. Report of a Joint FAO/WHO Expert Group, 1970
318. World Health Organization Technical Report Series No. 477: Food Fortification and Protein - Calorie Malnutrition, Geneva, 1971

319. World Health Organization Technical Report Series No. 503: Nutritional Anaemias. Report of a World Health Organization Group of Experts, 1972
320. World Health Organization Technical Report Series No. 580: Control of Nutritional Anaemia with Special Reference to Iron Deficiency. Report of an IAEA, USAID, WHO Joint Meeting, 1975
321. M. Worwood: Serum Ferritin. Crit. Rev. in Clin. Lab. Sci. 10:171, 1979
322. B. Wranne and R. D. Woodson: A Graded Treadmill Test for Rats; Maximal Work Performance in Normal and Anemic Animals. J. Appl. Physio. 34:732, 1973
323. A. Wretlind: The Supply of Food Iron. In: Occurrence, Causes and Prevention of Nutritional Anaemias. Symposia of the Swedish Nutrition Foundation. VI. G. Blix, Editor, pp. 73-91, Almqvist and Witsell, Stockholm, 1968
324. A. Wretlind: Food Iron Supply. In: Iron Deficiency - Pathogenesis, Clinical Aspects, Therapy. L. Hallberg, H.-G. Harwerth, and A. Vannotti, Editors, pp. 39-64, Academic Press, London, 1970
325. S. Yetgin, C. Altay, G. Ciliv and Y. Laleli: Myeloperoxidase Activity and Bactericidal Function of PMN in Iron Deficiency. Acta Haemat. 61:10, 1979
326. M. B. H. Youdim, A. R. Green, M. R. Bloomfield, B. D. Mitchell, D. J. Heal and D. G. Grahame-Smith: The Effects of Iron Deficiency on Brain Biogenic Monoamine Biochemistry and Function in Rats. Neuropharmacology 19:259, 1980
327. M. B. H. Youdim and A. R. Green: Biogenic Amine Metabolism and Functional Activity in Iron-Deficient Rats: Behavioural Correlates. In: Iron Metabolism, Ciba Foundation Symposium 51, pp. 201-225, Elsevier, Amsterdam, 1977
328. M. B. H. Youdim, H. F. Woods, B. Mitchell, D. C. Grahame-Smith and S. Callender: Human Platelet

Monoamine Oxidase Activity in Iron-Deficiency Anaemia.
Clin. Sci. and Mol. Med. 48:289, 1975

329. D. Yusufji, V. I. Mathan and S. J. Baker: Iron, Folate and Vitamin B₁₂ Nutrition in Pregnancy: A Study of 1,000 Women from Southern India. Bull. World Health Organization 48:15, 1973

Les autres rapports sur des stratégies, publiés par le Groupe Consultatif International sur l'Anémie Nutritionnelle, sont:

Lignes de conduite pour l'Eradication de l'Anémie due à la
Déficiency en Fer

Carence en Fer chez le Nourrisson et l'Enfant

Les effets des Céréales et des Légumes sur l'Assimilation
du Fer

Ces rapports sont disponibles gratuitement à l'adresse
suivante:

"The Nutrition Foundation"

888 Seventeenth Street, Northwest

Washington, D.C. 20006

U.S.A.