

UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
FACULTE DES SCIENCES ET TECHNIQUES-FES



PROJET DE FIN D'ETUDES

Licence en Science et Techniques

Filière : Biologie et Santé

L'ANEMIE FERRIPRIVE

SOUTENUE PAR

Mlle .MERYEM TAICH

Encadré par :

FSTF : Pr. EL ABIDA KAOUAKIB

CHU : Pr .EL AMRANI MONSIF

Membres du jury :

Pr.K .EL ABIDA : Présidente

Pr.M .EL AMRANI : Encadrant

Pr.N.MAAZOUZI : Examinatrice

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2013/2014

Sommaire

Présentation de la structure d'accueil

Abréviations

Introduction.....	1
A-Généralités sur les anémies.....	2
A-1-Définition.....	2
A-2-Les principaux paramètres des anémies.....	3
A-3-Classification.....	4
B-Anémie ferriprive.....	5
B-1-Définition.....	5
B-2-Epidémiologie.....	5
C-L' érythropoïèse.....	6
C-1-Généralités.....	6
C-2-Les éléments indispensable à l'érythropoïèse.....	6
D-L' hémoglobine.....	7
D-1-Synthèse des chaines polypeptidique de la globine.....	8
D-1-1-Structure.....	8
D-1-2-Etapes de synthèse.....	8
D-2-Synthèse de l'hème.....	9
D-2-1-Structure.....	9
D-2-2-Etapes de synthèse.....	9
D-3-Union de l'hème et la globine.....	10
E-Rappels sur le fer.....	10
E-1- Généralités sur le fer.....	11

E-2-Origine de fer.....	11
E-2-1-Macrophagique.....	11
E-2-2-Hépatique.....	11
E-2-3-Digestive.....	11
E-3-Métabolisme du fer.....	12
E-3-1-Répartition du fer dans l'organisme.....	12
E-3-2-Les besoins en fer.....	12
E-3-3-L'absorption du fer.....	13
E-3-4-Le stockage du fer.....	13
E-3-5-Les réserves du fer.....	14
E-4-Le transport du fer.....	14
E-5-Le fer et l'érythropoïèse.....	14
F-Physiopathologie d'anémie ferriprive.....	15
J-L' étiologie d'anémie ferriprive.....	15
H-Manifestation clinique.....	16
H-1-Symptômes.....	16
I- diagnostic positive.....	17
I-1-L'hémogramme.....	17
I-2-Dosage de la ferritinémie.....	17
I-3-Diagnostic Différentiel	17
G-Traitements.....	18
K-Prévention.....	18
Partie pratique.....	19
Matériels et Méthodes.....	19
A-Matériels.....	20
A-1-Appareils utilisés.....	21
A-1-1-Principe du Sysmex XE2100.....	21

A-1-2-Réactifs.....	21
B-Méthodes.....	22
B-1-l'hémogramme.....	22
B-2-Examen du frottis.....	24
B-2-1-Définition.....	24
B-2-2-Préparation du frottis sanguin.....	24
B-2-3 coloration de May-Grunewald-Giemsa « MGG ».....	25
B-3-Bilan Martial.....	26
B-3-1-Dosage de fer sérique et de ferritine	26
Partie des résultats.....	27
A-Donnée Epidémiologique.....	27
A-1-Répartition des patients selon le sexe.....	27
A-2-Répartition des patients selon l'âge	28
A-3-Répartition des patients selon les paramètres hématologiques.....	29
A-3-1-Selon le taux d'hémoglobine	29
A-3-2-Selon la <i>Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine</i>	30
A-3-3-Selon le taux de ferritine.....	31
Discussion.....	33
Conclusion.....	34

Présentation de la structure d'accueil

Les travaux de construction du CHU Hassan II de Fès ont démarré fin novembre 2001 et c'est en janvier 2009 que le nouveau complexe hospitalier a été inauguré par SM le Roi Mohammed VI. Cet édifice sanitaire, prévu pour répondre aux besoins de plus de quatre millions d'habitants (Régions Fès Boulemane, Meknès-Tafilalet et Taza-Al Hoceima-Taounate), a pour objectif d'améliorer le taux de couverture médicale de cette population et de décongestionner les structures sanitaires déjà existantes dans ces régions.

Le matériel médical haut de gamme dont est doté le CHU Hassan II (pharmacie avec gestion informatisée et automatisée des médicaments, blocs opératoires multimédias avec télé-médecine, appareils de radiologie sophistiqués...) permet d'offrir aux patients les meilleurs soins et de garantir aux étudiants et aux stagiaires un cadre d'apprentissage adéquat. Depuis sa création, le CHU Hassan II ne cesse de déployer des efforts pour relever le niveau de la médecine dans la région Fès-Boulemane et développer certains pôles d'excellence.

Ce complexe comprend :

- Un hôpital de spécialités
- Un hôpital mère enfant
- Un bloc opératoire
- Une salle de diagnostic
- Un pavillon de consultation externe
- Un laboratoire central.

Le laboratoire centrale d'analyse est situé au bâtiment J et comporte plusieurs spécialités d'analyse médicales :

- ✓ Anatomie-pathologique.
- ✓ Parasitologie.
- ✓ Bactériologie-Immuno-analyses.
- ✓ Hématologie.
- ✓ Biochimie et pharmacotoxicologie.
- ✓ Génétique médicale et biologie Moléculaire.

Il se compose de :

- Salle de réception.
- Salle de prélèvement.
- Un laboratoire spécifique pour chaque spécialité.

Le laboratoire d'hématologie au sein j'ai effectué mon stage est composé de trois unités essentielles :

1-Unité de cytologie cellulaire et d'hémolyse :

La cytologie est l'étude de la cellule vivante, de sa forme, sa structure, ses propriétés physiques, chimiques et physiologiques Avec deux techniciens (e).

2-Unité d'hémostase :

Cette unité a pour but d'évaluer les anomalies à risque d'hémorragie ou de thrombose.

3-Unité de lecture des résultats :

Cette unité concernant la lecture et l'interprétation des frottis sanguins.

Abréviations:

CHU : Centre hospitalier Hassan II.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

Hb : Hémoglobine.

GR : Globules rouges.

VGM : volume globulaire moyen.

CCMH : Concentration corpusculaire moyen d'hémoglobine.

IDC : indice de distribution cellulaire.

CSH : Cellules souches hématopoïétiques.

CFU-E : Colony Forming unit érythroïdes.

ADN : Acide désoxyribonucléiques.

ARN : Acide ribonucléique.

ARNm : Acide ribonucléique messenger.

PBG : le porphobilinogène.

MGG: May-Grunewald Giemsa.

CPG : copro-porphyrinogène.

H-Sy : L'hème synthétase.

FL : Femto litre.

µg : microgramme.

Introduction :

L'anémie en général est la modification hématologique la plus fréquemment rencontrée en pratique clinique. Elle représente environ la moitié des anomalies constatées sur l'analyse d'un hémogramme. La présence d'une anémie impose la recherche systématique d'une étiologie afin d'aboutir à un traitement approprié.

La connaissance de la physiologie de l'érythrocyte (globule rouge ou hématie) et de la lignée érythroblastiques permet d'organiser une approche opérationnelle du diagnostic étiologique et du traitement de l'anémie.

Les mécanismes physiopathologiques multiples rendent compte du grand nombre d'anémies. L'examen hématologique oriente vers la connaissance du type d'anémie et permet la mise en place d'un traitement adéquat.

Parallèlement, la recherche de la cause doit être mise en place.

Les conséquences de l'anémie sont multiples et variées. Parmi lesquelles le retard de croissance et la perturbation du développement mental et cognitif, chez les enfants.

Chez les adultes, la fatigue et la diminution de la productivité sont généralement rapportées, [1].

Objectif du travail :

Notre travail a pour objectif de savoir diagnostiquer l'anémie ferriprive et étudier les caractéristiques biologiques de ces anémies.

A-Généralité sur les anémies :

A-1-Définition :

L'anémie est par définition un état dans lequel la quantité de l'hémoglobine circulante est abaissée au-dessous des limites fixées par l'OMS et qui sont définies en fonction de l'âge, du sexe et des conditions physiologiques particulières comme la grossesse. Le diagnostic de l'anémie commence donc par le dosage du taux d'hémoglobine circulante. La méthode de choix est la numération sanguine qui comprend le nombre de globules rouges (GR), les taux de l'hémoglobine (Hb) et de l'hématocrite (Ht), le volume globulaire moyen (VGM) et la teneur corpusculaire moyenne en Hb (TCMH). La détermination de la formule sanguine a été réalisée sur du sang veineux, prélevé le matin à jeun, dans un tube contenant de l'EDTA (anticoagulant), [2].

Une anémie est définie par un taux d'hémoglobine circulant inférieur à :

- 13 g/dl chez l'homme.
- 12 g/dl chez une femme ou un enfant.
- 14 g/dl chez un nouveau-né.
- 10,5 g/dl chez une femme enceinte au 3ème trimestre de sa grossesse.

Dans certaines situations cliniques (grossesse, splénomégalie, sujet âgé, insuffisance cardiaque, certaines thalassémies). La baisse du taux d'hémoglobine ne correspond pas toujours à une vraie anémie, mais provient d'une augmentation du volume sanguin (phénomène d'hémodilution).

La constatation d'une baisse du taux d'hémoglobine impose un hémogramme qui permettra alors d'orienter le diagnostic.

A-2-Les principaux paramètres d'une anémie :

Trois paramètres hématologiques permettent de définir et de classer une anémie :

A-2-1-Le volume globulaire moyen (VGM) :

C'est le rapport entre l'hématocrite et le nombre d'hématies. Il va permettre de distinguer les anémies microcytaires des anémies normo- ou macrocytaires.

A-2-2- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :

C'est le rapport entre le taux d'hémoglobine et l'hématocrite. Il met en évidence une hypochromie anomalie ayant la même signification que la microcytose mais d'apparition plus tardive.

A-2-3-Le taux de réticulocytes :

Le taux de réticulocytes (jeunes hématies identifiables dans le sang pendant environ 24 heures) permet de définir l'origine de l'anémie. Un taux supérieur à la normale témoigne d'une augmentation de l'érythropoïèse pour compenser une perte périphérique sanguine. L'anémie est dans ce cas, d'origine périphérique et est dite régénérative. Si le taux de réticulocytes est bas, l'anémie est d'origine centrale et provient d'une anomalie de la synthèse des érythroblastes (précurseurs des hématies). L'anémie est alors dite arégénérative, [3].

A-3-Classification :

L'hémogramme donne aussi d'autres paramètres importants et qui sont pris en considération lorsqu'on veut classer les anémies. Ce sont :

- Le volume moyen globulaire (VGM) qui permet, chez l'adulte, de qualifier une anémie en :
 - Normocytaire : si le VGM est compris entre 80 et 100 Fl.
 - Microcytaire : si le VGM < 80 Fl.
 - Macrocytaire : si le VGM > 100 Fl.
- La concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH)
 - Normalement entre 32 et 36 g/dl ; permet alors de qualifier l'anémie normochrome.
 - L'anémie est hypochrome si la CCMH < 32 g/Dl.

– Le taux des réticulocytes :

- Une anémie est dite régénérative si les réticulocytes sont >150 Giga/L
- Une anémie est dite arégénérative si les réticulocytes sont <100 Giga/L
- Il permet d'affirmer la nature centrale (arégénérative) ou périphérique (régénérative) de l'anémie.

– L'indice de distribution cellulaire (IDC) est aussi un paramètre intéressant à considérer. Il quantifie l'hétérogénéité de la population des GR. L'IDC est donc le reflet de l'anisocytose, [4].

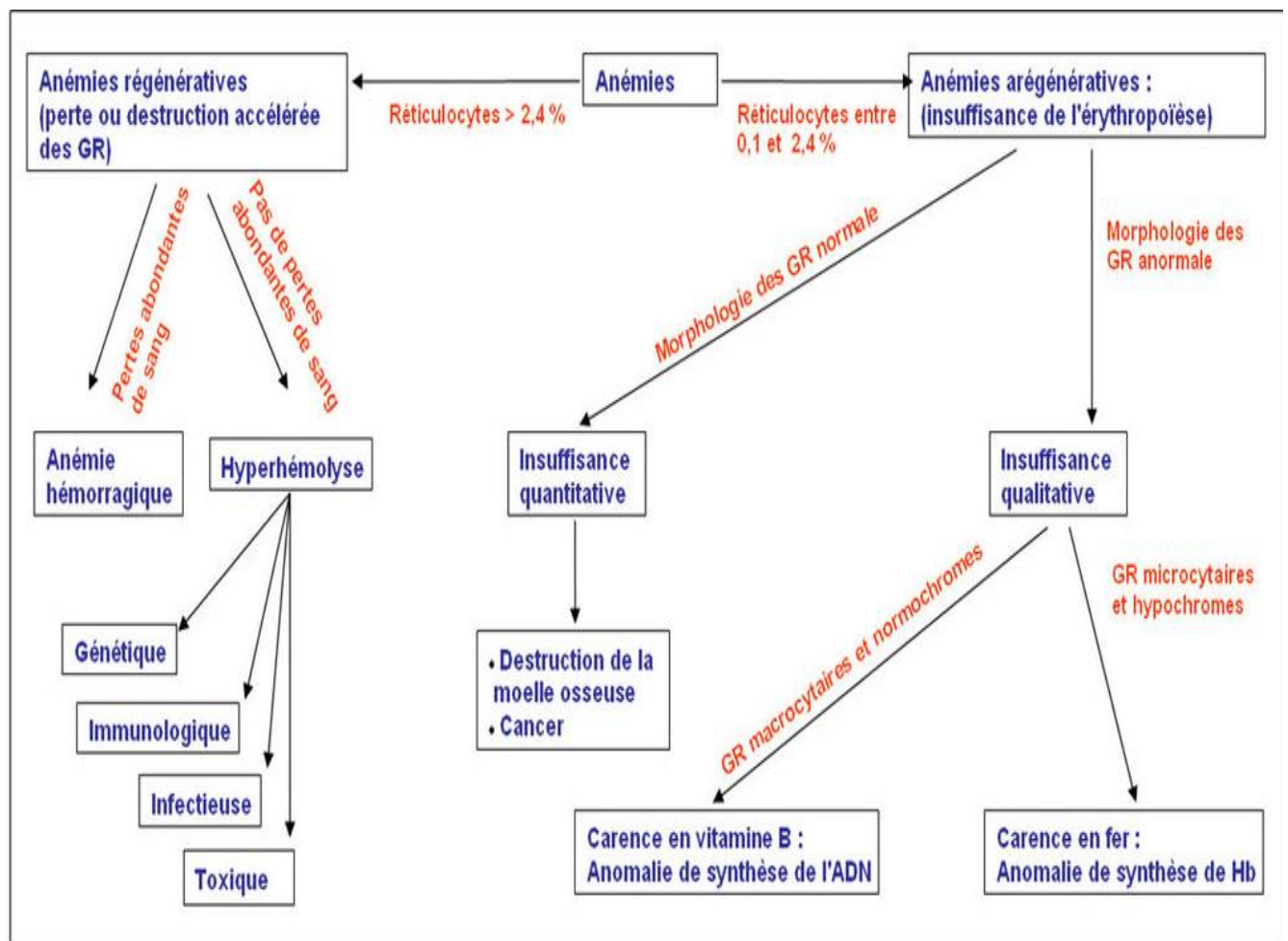


Figure 1 : Classification des anémies

B -L'anémie ferriprive :

B-1-Définition :

Les anémies par carence martiale sont les plus fréquentes des anémies.

L'anémie ferriprive peut-être expliquée par un apport insuffisant et/ou par une mauvaise absorption de cet élément nutritif. Elle peut aussi être la conséquence de pertes sanguines chroniques qui sont, soit de nature physiologique (menstruations importantes), soit de nature pathologique (pertes digestives, saignements gynécologiques, saignements iatrogènes liés à la prise de médicaments). Une augmentation des besoins physiologiques en fer pendant certaines périodes de la vie peut également engendrer une anémie par carence martiale si les apports n'assurent pas leur couverture (croissance, grossesse, allaitement), [5].

B-2-Epidémiologie :

L'anémie par carence en fer est fréquente chez les enfants vivant dans les conditions socio-économiques défavorables et touche sévèrement les femmes enceintes et les femmes en âge de procréation. Sa prévalence chez les adultes de sexe masculin est relativement plus faible. Les résultats d'une enquête menée au niveau national par le ministère de la santé publique en 1996 ont montré que l'anémie ferriprive touche 45% des femmes enceintes, 31% des femmes en âge de procréation, 35% âgées de 6mois à 5ans et seulement 10% d'hommes.

Ces résultats sont basés sur le dosage de l'hémoglobine et de ferritine dont la valeur inférieure à 12µg/l est considérée anormale. On peut constater que la carence en fer est due non seulement à une insuffisance d'apport en fer alimentaire mais aussi à sa faible biodisponibilité, [6].

C- L'érythropoïèse :

C-1-Généralités :

L'érythropoïèse est une branche spécifique de l'arbre hématopoïétique. Elle permet la formation d'érythrocytes énucléés (réticulocytes puis globules rouges ou hématies) à partir de la CSH (Figure 2).

Les étapes de différenciation qui vont de la CSH à l'érythroblaste acidophile se déroulent dans la moelle osseuse. Une fois que l'érythroblaste a perdu son noyau, il passe dans la circulation sanguine, permettant ainsi l'apport d'oxygène à tous les organes.

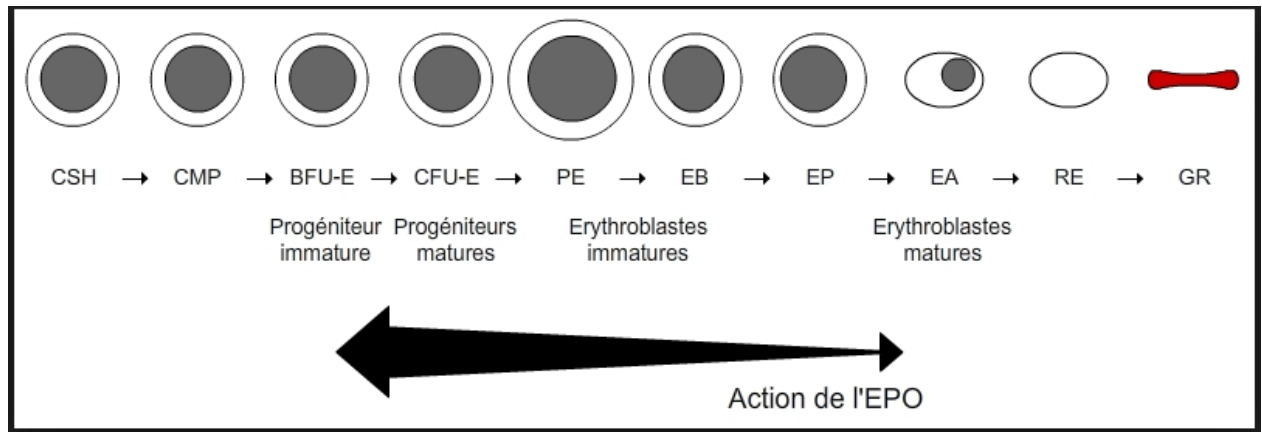


Figure 2 : Schéma d'érythropoïèse

La production des globules rouges matures se fait à partir d'une cellule souche hématopoïétique (CSH). Après les stades BFU-E (Burst Forming Unit-Érythroïdes) et CFU-E (Colony Forming Unit-Érythroïdes), les cellules deviennent précurseurs et se différencient en proérythroblastes (ProE), Erythroblastes Basophiles (E. Baso), Erythroblastes Polychromatophiles (E. Poly), Erythroblastes Acidophiles (E. Acido), puis en Réticulocytes (Ret) et finalement en globules rouges (GR).

L'érythropoïèse est régulée par des facteurs environnementaux, des facteurs de croissance, hormones ou cytokines, permettant ainsi la survie, la prolifération et la différenciation du progéniteurs, [7].

C-2-Les Eléments indispensable à l'érythropoïèse :

❖ La vitamine B12 (cobalamine) :

- Origine : elle est apportée par des aliments d'origine animale : viande, lait, œufs et non par Origine les végétaux. Elle est très répandue et abondante de telle sorte que la carence d'apport est rare, sauf chez les végétariens stricts.
- Les besoins sont de quelques μg (2-5 $\mu\text{g}/\text{jour}$).

❖ Les folates : Sous ce nom on désigne différents dérivés de l'acide folique.

- Origine : elle est alimentaire, les folates étant présents dans les végétaux frais et certains aliments d'origine animale
- Besoins quotidiens : 100 à 200 µg

❖ **Fer** : Joue un rôle important dans la synthèse d'hémoglobine et leur carence provoque une anémie ferriprive.

❖ **l'érythropoïétine** : la synthèse de l'érythropoïétine est stimulée par l'hypoxie rénale qui peut être due à une anémie ou à toute autre cause diminuant la teneur en oxygène de l'Hb. L'érythropoïétine stimule in vitro la différenciation des cellules souches érythropoïétiques et la synthèse d'Hb.

❖ **Vitamine B6** : Nécessaire à la synthèse d'Hb.

❖ **Vitamine C** : Intervient dans le métabolisme du fer, [8].

D-L' hémoglobine :

L'hémoglobine est une [protéine](#) dont la principale fonction est le transport du [dioxygène](#) dans l'organisme humain et chez les autres [vertébrés](#). L'hémoglobine se trouve essentiellement à l'intérieur des [globules rouges](#) du [sang](#) ce qui leur confère leur couleur rouge.

L'hémoglobine humaine est constituée de quatre chaînes identiques deux à deux : deux chaînes α de 141 acides aminés chacune et de deux chaînes β de 146 acides aminés chacune (ce qui donne un total de 574 acides aminés pour l'hémoglobine). Chacune de ces chaînes est associée à un groupement prosthétique : l'hème. Le nom d'hémoglobine provient de deux mots : [hème](#) et [globine](#). On la symbolise par « Hb ». Une molécule d'hème est constituée d'un ion [fer complexé](#) par une [porphyrine](#) (Figure 3), [9].

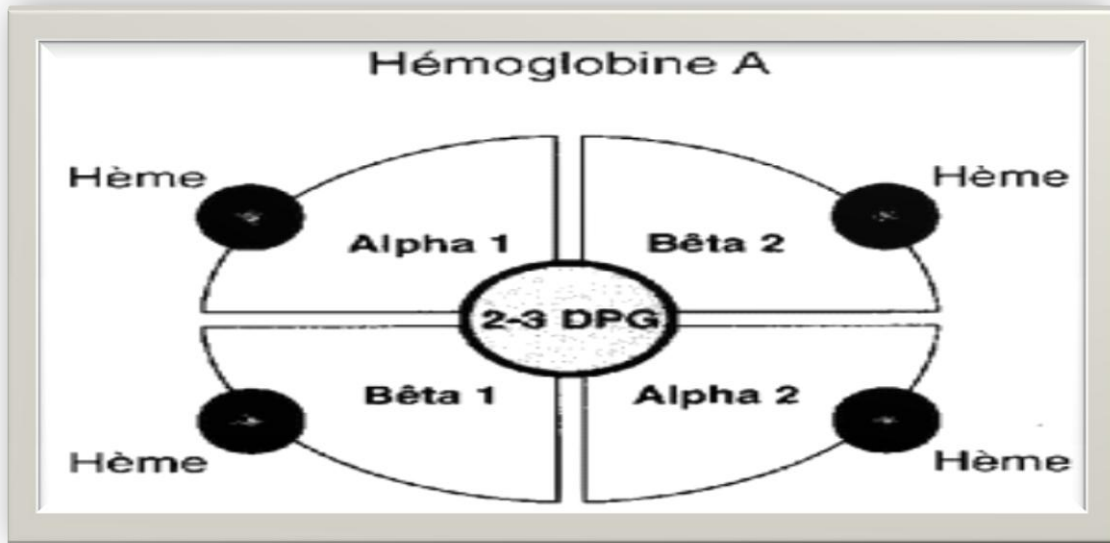


Figure 3 :Structure d'hémoglobine

D-1-Synthèse des chaînes polypeptidiques de la globine :

La globine est une chaîne polypeptidique synthétisée sur le modèle commun de la synthèse protéique.

D-1-1-Structure :

- 4 chaînes polypeptidiques identiques 2 à 2.
- Chaque chaîne porte une molécule de l'hème.
- Ces chaînes sont : α , β , γ et δ .

D-1- 2-Etapes de synthèse :

Structure primaire :

- Transcription : à partir de l'ADN nucléaire est élaboré un ARN messager qui passe dans le cytoplasme pour être traduit.
- Traduction : la lecture de cet ARNm au niveau des ribosomes, est responsable de l'assemblage des AA les uns à la suite des autres pour former une chaîne peptidique linéaire. Ainsi, selon les séquences d'AA, leur nombre et leur nature on distingue 4 types de chaînes : $\alpha = 141$ AA ; $\beta, \gamma, \delta = 14$.

Structure secondaire :

- Résulte d'une spiralisation de la chaîne avec création de liaisons hydrogène.

- Chaque chaîne est composée de 8 segments hélicoïdaux qu'on désigne par les lettres A→H ET 5 segments non hélicoïdaux.

Structure tertiaire :

- Chaque chaîne s'enroule sur elle-même tout en ménageant sur une côté une petite poche où se loge l'hème ainsi que la liaison entre l'hème et la globine.

Structure quaternaire :

- Les 4 sous unités s'associent selon une symétrie tétraédrale d'où 3 types d'aires de contact :

- contact $\alpha_1\beta_1-\alpha_2\beta_2$: zone rigide de l'Hb.
- contact $\alpha_1\beta_2-\alpha_2\beta_1$: caractérise les transitions allostériques de la molécule.
- Contact $\alpha_1\alpha_2-\beta_1\beta_2$: peu nombreux, [9].

D-2-Synthèse de l'hème :

- Se traduit par la fraction non protéique de l'Hb qui fixe l'O₂.

D-2-1-Structure :

- 4 noyaux pyrroliques.
- nombreuses doubles liaisons responsables de la coloration.
- un atome de fer qui a 4 liaisons avec le cycle pyrrolique et 2 avec la globine.

D-2-2-Etapes de synthèse :

- Elle se fait dans les mitochondries des érythroblastes où toutes les enzymes nécessaires sont réunies jusqu'au stade de réticulocytes.

- 1ère étape :

intra-mitochondriale ; réaction entre la glycine et le succinyl coenzyme A, qui aboutit à la production d'acide delta aminolevulinique (ALA). Cette réaction nécessite la présence d'ALA synthétase.

- **2ème étape :**

Extra-mitochondriale (dans le cytoplasme); 2 molécules d'acide delta aminolevulinique se condensent avec perte de deux molécules H₂O pour donner un composé à noyau pyrrolique: le porphobilinogène(PBG). Cette réaction catalysée par l'ALA déshydrase.

- **3ème étape :**

4 molécules de PBG s'unissent pour donner l'uroporphyrinogène (UPG) qui sera décarboxylé en copro-porphyrinogène (CPG).

- **4ème étape :**

Le CPG décarboxylé et oxydé fournit le proto-porphyrinogène III qui sera déshydrogéné en protoporphyrine III.

- Dans les mitochondries, cette protoporphyrine III fixe un atome de fer ferreux au centre de son noyau tétrapyrrolique pour aboutir à l'hème ; réaction catalysé par l'hème synthétase (H-Sy), [9].

D-3- Union de l'hème et la globine :

Se fait

- * par une liaison de coordination entre l'histidine F8 de la chaîne α ou β de la globine et le fer de l'hème.

- * par une série d'interactions faibles entre le noyau tétrapyrrolique et les parois de la poche de l'hème, [9].

E-Rappels sur le fer :

E-1- Généralités sur le fer :

Le fer, un oligo-élément qui constitue l'atome central de l'hémoglobine et joue le rôle de transporteur d'oxygène dans l'organisme. C'est également un constituant de la myoglobine du muscle et d'autres enzymes. Par conséquent c'est un micronutriment essentiel pour l'Homme. Le fer peut être stocké sous forme de ferritine et hémosidérine, principalement au niveau du foie, de la rate, des reins et de la moelle osseuse, [6].

E-2-Origine du fer :

E-2-1-Macrophagique :

Le macrophage livre au plasma quotidiennement 25 mg de fer. Il constitue son stock martial en récupérant le fer hémoglobinique provenant de l'hémolyse physiologique. Les réserves martiales de l'organisme sont essentiellement macrophagique sous forme de fer insoluble, la ferritine intra cytoplasmique. Il s'agit des macrophages spléniques, médullaires et hépatiques.

E-2-2-hépatique:

L' hépatocyte délivre au plasma 5 mg de fer par jour. La réserve hépatocytaire est également sous forme de ferritine insoluble.

E-2-3- digestive :

D'une façon générale, il faut noter que le coefficient de biodisponibilité du fer digestif est faible (10%). L'absorption digestive est de 10% du fer ingéré soit environ 1 mg/j de fer digestif fourni au plasma. La bio disponibilité en fer alimentaire est aussi variable selon les aliments : elle est meilleure pour le fer des protéines animales (viandes) que pour le fer des protéines végétales, [1].

E-3-Métabolisme du fer :

E-3-1-Répartition du fer dans l'organisme :

La quantité du fer dans l'organisme est de 3 à 4 g chez l'adulte. Il se répartit en plusieurs compartiments, quantitativement inégaux. Le fer hémoglobinique représente 70% du fer, celui de la myoglobine 6%, et les autres sont quantitativement moins importants : enzymes, cytochromes, transferrine pour le transport plasmatique, ferritine et hémosidérine pour le stockage. Le métabolisme du fer s'effectue de façon fermée : les apports doivent compenser strictement les pertes sous peine d'entraîner à moyen terme une carence ou une surcharge,[10].

E-3-2-Les besoins en fer :

Les besoins quotidiens en fer sont d'environ 1 mg chez l'homme et de 2 mg chez la femme. Certaines personnes ont des besoins en fer plus importants (femmes enceintes, nourrissons). Concernant le nourrisson, une introduction précoce d'une alimentation équilibrée permet

d'éviter une supplémentation préventive. Les besoins en fer de l'organisme sont plus élevés chez les enfants, les femmes en âge de procréer à cause des menstruations et chez les femmes enceintes et allaitantes, [11].

E-3-3-L'absorption du fer :

L'absorption intestinale du fer est maximale au niveau du duodénum. Elle est assurée par les entérocytes matures présents au sommet de la villosité. Le fer est absorbé au niveau apical et adressé au pôle baso-latéral de l'entérocyte puis exporté vers le plasma.

L'absorption intestinale du fer dépend de sa forme chimique. Le fer ionisé et le fer héminique sont très bien absorbés. Le fer des complexes organique est peu absorbé. Le fer héminique représente les 2/3 du fer.

L'absorption du fer non héminique est gênée par d'autres nutriments. Deux protéines contrôleraient cette absorption : le DMT1 (dimetal transporter1) et H.F.E. (protéine de l'hémochromatose). Le fer est en grande partie retenu dans l'entérocyte sous forme de ferritine puis éliminé lors de la desquamation de ces cellules.

Pour traverser la barrière intestinale, le fer alimentaire non héminique :

- doit être libéré des complexes alimentaires, doit être ionisé.
- doit être réduit à l'état ferreux.
- doit être pris en charge par des sucres simples, des mucoprotéines de bas PM.
- ne doit pas rencontrer d'inhibiteurs pour arriver aux entérocytes fonctionnels.

Les sécrétions intestinales, biliaires et pancréatiques facilitent l'absorption intestinale mais de nombreux facteurs viennent l'inhiber (phosphoprotéines du jaune d'œuf, tannâtes et phytates des végétaux, argiles et pansements digestifs, tétracyclines).



Il existe des récepteurs sur la bordure en brosse des cellules muqueuses. La proportion de récepteurs libres régule l'absorption intestinale du fer. Dans la cellule intestinale des apoferritines captent et transportent le fer du pool liminal au pool sérique, [12].

F-3-4-Le stockage du fer :

Les principales cellules stockant le fer sont les macrophages du foie, de la moelle osseuse, et un peu de la rate, et dans les muscles, [13].

F-3-5-Les réserves du fer :

Le fer des réserves est de 30 à 40 mg/kg, essentiellement sous forme de ferritine (95%). La ferritine est une protéine constituée de 2 sous-unités formant une coquille pouvant refermer jusque 4500 atomes de fer.

L'autre molécule de stockage, l'hémosidérine, serait une forme dégradée de la ferritine, Les réserves en fer sont parenchymateuses et macrophagique. Le foie est le principal organe de réserves (hépatocytes et cellules de Kupffer). Il existe deux molécules de réserve : la ferritine et l'hémosidérine. Le fer de la ferritine est disponible à la différence du fer de l'hémosidérine.

L'hémosidérine est de la ferritine dégradée (complexée à différents pigments cellulaires). Le fer parenchymateux vient de la seule transferrine. Le fer macrophagique vient de l'hémolyse. Lorsque les réserves chutent il apparaît une microcytose érythrocytaire, une hypochromie puis une anémie hypochrome microcytaire arégénérative. A l'inverse les réserves augmentent dans les syndromes inflammatoires, les hémochromatoses secondaires (transfusions répétées, thalassémies, éthylisme) et dans les hémochromatoses primitives (liées à une anomalie de l'entérocyte, [16].

E-4-Transport du fer :

Le fer provenant des entérocytes (5%) et le fer provenant de l'hémolyse (95%) sont pris en charge par la transferrine (ou sidérophiline). Cette molécule transporteuse distribue le fer vers les lieux d'utilisation (moelle osseuse surtout) ou de stockage (foie surtout).

- La transferrine est une glycoprotéine de PM 76000 synthétisée par l'hépatocyte.
- Les normes varient de 1 à 3 g/l.
- Physiologiquement les molécules de transferrine sont saturées avec un coefficient de saturation (CS) à 33 % et une capacité totale de fixation (CTF) de 45 à 75 micromoles/l, [16].

E-5-Le fer et l'érythropoïèse :

L'érythropoïèse physiologique consomme de façon quotidienne 25 mg de fer. La livraison du fer à l'érythroblaste se fait via le récepteur membranaire érythroblastiques à la transferrine et représente 25 mg/j de fer. Le fer provient de la circulation plasmatique et transporté par la transferrine. En cas de carence martiale, l'expression membranaire érythroblastiques du récepteur à la transferrine augmente de façon à augmenter sa captation cytoplasmique du fer. Le fer est indispensable à la synthèse de la molécule d'hémoglobine (une molécule d'hémoglobine contient 4 atomes de fer). En cas de carence érythroblastiques en fer, la synthèse hémoglobinique érythroblastiques est insuffisante et le nombre de mitoses érythroblastiques augmente > 4: il ya une microcytose, [1].

F-Physiopathologie d'anémie ferriprive :

L'anémie ferriprive se développe lorsque les réserves de fer sous forme de ferritine et d'hémosidérine stockées dans le système réticulo-endothéliale (foie, rate, moelle) sont épuisées. Cette déplétion engendre des changements sur les plans cellulaires et biochimique. En effet, la ferritine diminue, les érythrocytes deviennent hypochromes, puis microcytaires. On remarque souvent une anisocytose « inégalité de la taille des cellules ». Le nombre de réticulocytes augmente et la capacité totale de fixation du fer ainsi que le taux de transferrine augmente, [14].

J-L' étiologie d'anémie ferriprive :

Une carence en fer se produit lorsque l'organisme a besoin de plus de fer qu'il n'en reçoit. L'organisme a besoin de fer pour fabriquer l'hémoglobine. À l'exception des enfants souffrant de malnutrition, une carence en fer est presque toujours causée par une perte de sang chronique.

Les principales causes des carences martiales sont :

- les hémorragies génitales chez la femme: ménorragie, poly ménorrhée....
- les hémorragies digestives: ulcère gastro-intestinal, cancer gastrique, hémorroïdes...
- les autres causes hémorragiques: angiomatose, prises de sang répétées....
- les pertes excessives: hémosidérinurie des hémolyses intra vasculaires prolongées....
- les carences d'apport: chlorose....
- les carences d'absorption: gastrectomie, résection du grêle..., [15].

H-Manifestation clinique :

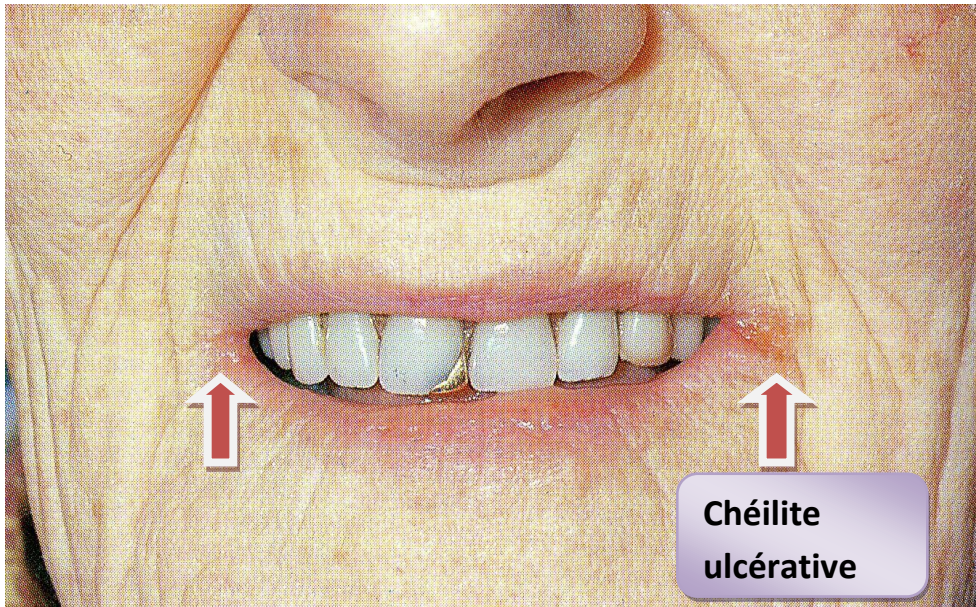
H-1-Symptômes :

Le diagnostic clinique est évoqué sur des signes non spécifiques : pâleur, asthénie, parfois dyspnée d'effort. Des signes de sévérité de l'anémie comme des vertiges, des palpitations ou des céphalées sont peu fréquents.

Certains symptômes spécifiques de la carence martiale chronique ont été décrits. Ils sont rarement observés : perlèche, glossite avec une langue rouge et lisse par atrophie des papilles

linguales, ongles mous, cassants, striés en cupules (koïlonychies) dysphagie avec anneau œsophagien.

L'anémie se manifeste parfois par la majoration de symptômes en rapport avec une insuffisance artérielle : angor, artériopathie, insuffisance vasculaire cérébral, [16].



I-Le diagnostic positif :

I-1-L'hémogramme :

L'hémogramme est l'examen biologique le plus prescrit. C'est également un des plus anciennement pratiqué, il est donc évalué de longue date dans de très nombreuses situations cliniques.

Il apporte des informations quantitatives et qualitatives sur les trois lignées cellulaires du sang :

Lignée rouge indispensable à l'oxygénation des tissus, lignée blanche indispensable à la défense de l'organisme, plaquettes indispensables à la coagulation sanguine.

Il est impératif de connaître parfaitement les valeurs normales en fonction de l'âge et du sexe afin d'éviter les erreurs d'interprétation, [1].

I-2-Dosage de la ferritinémie :

La ferritine est la protéine de la mise en réserve de fer dans l'organisme, son aptitude à stocker le fer lui confère une double fonction de réserve et de détoxification du fer. La concentration de ferritine dans le sang évolue parallèlement à celle de la ferritine tissulaire et est donc un bon reflet des réserves en fer dans l'organisme.

Chez l'homme les valeurs normales masculines sont comprises entre 20 (valeur basse) et 300 μ g/L (valeur haute). Chez les femmes la limite inférieure est généralement plus basse de l'ordre de 10-120 μ g/L, [17].

I-3-Diagnostic Différentiel :

Il ne faudra pas confondre une anémie par carence martiale avec : une anémie inflammatoire (anémie Normocytaire au début, puis microcytaire, fer sérique diminué, mais transferrine diminuée et ferritine normale ou augmentée)

Une thalassémie (anomalie quantitative de l'hémoglobine) : Sont des maladies héréditaires de l'hémoglobine caractérisées par la diminution ou l'absence de production de l'une des chaînes de globine normale « plus souvent α ou β », [18].

J-Traitements :

Il se base sur l'apport oral de sels de fer (fumarate de fer) : 3-5 mg/kg/jour de fer métal pendant 3 mois, en prise fractionnée et au milieu des repas, afin d'en améliorer sa tolérance digestive. Il faut noter que si l'apport de fer au décours des repas augmente la tolérance digestive du traitement, il diminue son coefficient d'absorption digestive : il faut donc majorer l'apport oral à 3-5 mg/kg/j de fer métal.

La vitamine C augmente le coefficient d'absorption digestive du fer .Il faut avertir le malade des effets indésirables potentiels du traitement : nausées, selles noires.....

Apport de fer par voie intraveineuse: En cas de malabsorption digestive, de pertes sanguines non contrôlables, d'intolérance ou de non-adhérence au traitement martial per os, [1].

K-Prévention :

- ✓ Il faut manger de grandes quantités d'aliments riches en fer et facilement absorbés, tels que la viande (surtout le foie), le poisson, la volaille, les œufs, les légumineuses (pois et haricots), les pommes de terre et le riz.
- ✓ le fer est absorbé plus facilement par l'organisme si les suppléments de fer et les aliments riches en fer sont pris avec des jus d'agrumes
- ✓ De bonnes habitudes alimentaires sont particulièrement importantes pour les enfants, les femmes enceintes et les femmes qui ont encore leurs règles
- ✓ Il est extrêmement important que les bébés allaités reçoivent des suppléments de fer sous forme de gouttes ou des céréales enrichies de fer après l'âge de 6 mois

Les personnes qui ont un régime végétarien strict ou qui ont un régime alimentaire faible en calories devraient être au courant des symptômes d'une carence en fer, car la quantité de fer procuré par leur régime alimentaire pourrait être insuffisante, [18].

Partie pratique

Cette étude a été effectuée au sein du laboratoire d'hématologie CHU Hassan II pendant une durée de deux mois, allant de 7 Avril à 31 Mai.

Le but de ce stage est de diagnostiquer les anémies hypochromes microcytaires par carence martiale sur des prélèvements sanguins des patients internes (Hospitaliers) provenant des différents services et d'étudier les caractéristiques biologiques de ces anémies.

L'échantillon d'étude est composé de 10 patients atteints d'anémie ferriprive.

A-Matériel:

A-1-Appareil utilisé:

Pour la réalisation de ce travail, nous avons utilisé l'automate SYSMEX XE2100 Pour la détermination de la formule sanguin et les constantes de wintrobés à savoir : le volume globulaire moyen, la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine.

Pour les tests de dosage de fer sérique et de ferritine sont traité dans le service de biochimie.

A-1-1-Principe du SESMEX XE-2100 :

- ❖ L'automate SYSMEX XE-2100 utilise les principes de cryométrie en flux et de fluorescence des acides ribonucléiques cellulaires pour la détermination de la formule sanguine.
- ❖ Est un analyseur automatique d'hématologie (rapide, précis, fiable) .Il s'utilise pour les diagnostics in vitro en laboratoires cliniques.
- ❖ Le passeur permet d'homogénéiser (dix fois) automatiquement un grand nombre d'échantillons et de les acheminer a l'unité principale .Une pipette d'aspiration est prévue pour les échantillons individuels (Analyse Urgent).
- ❖ Les mesures s'effectuent en mode sang totale, le XE est donc utilisable avec des échantillons de faible volume et permet une analyse fiable en 60 secondes et les résultats sont affichées sur l'écran LCD de l'unité principale. Les résultats et les diagrammes peuvent être imprimés sur l'une des imprimantes raccordées
- ❖ Le XE-2100 est équipé d'une unité de rinçage .La pipette est nettoyé automatiquement après l'aspiration d'un échantillon .Il n'est plus nécessaire d'essuyer la pipette d'aspiration.



Automate SYSMEX XE-2100

A-1-2-Réactifs :

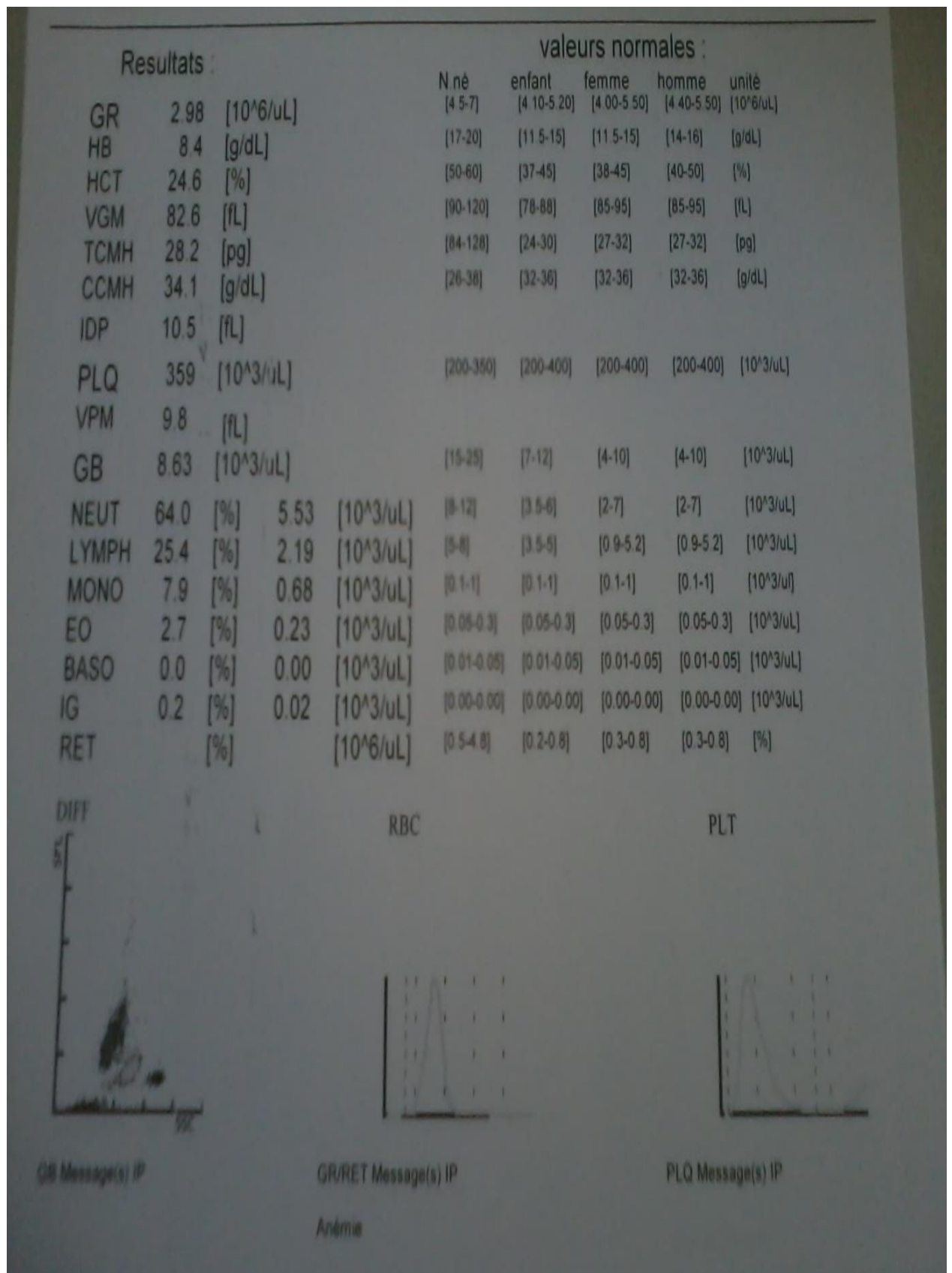
- ✓ Colorant de May Grunwald
- ✓ Un colorant de Giemsa
- ✓ Tampon phosphate.

B- Méthodes :

B-1-Hémogramme :

- ❖ Numération et formule sanguine (NFS est l'analyse quantitative (numération) et qualitative (formule) des éléments figurés du sang : [globules rouges](#), [globules blancs](#) et [plaquettes](#).
- ❖ Elle est faite au moyen d'une simple prise de [sang](#) puis l'analyse est effectuée par un automate qui mesure le nombre d'[érythrocytes](#), le taux d'[hémoglobine](#) et l'[hématocrite](#) puis calcule le VGM (volume Globulaire moyen), la CCMH (Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine) puis la TCMH (Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine).
- ❖ Les résultats de l'hémogramme varient physiologiquement en fonction du sexe, de l'âge et de l'ethnie. Les normes ci-dessous sont celles d'un adulte mais, chez les enfants ou les femmes enceintes, les normes différents.
- ❖ Une bonne technique de prélèvement améliore la qualité des résultats de l'hémogramme.

• Exemple d'un hémogramme :



B-2-Examen du frottis :

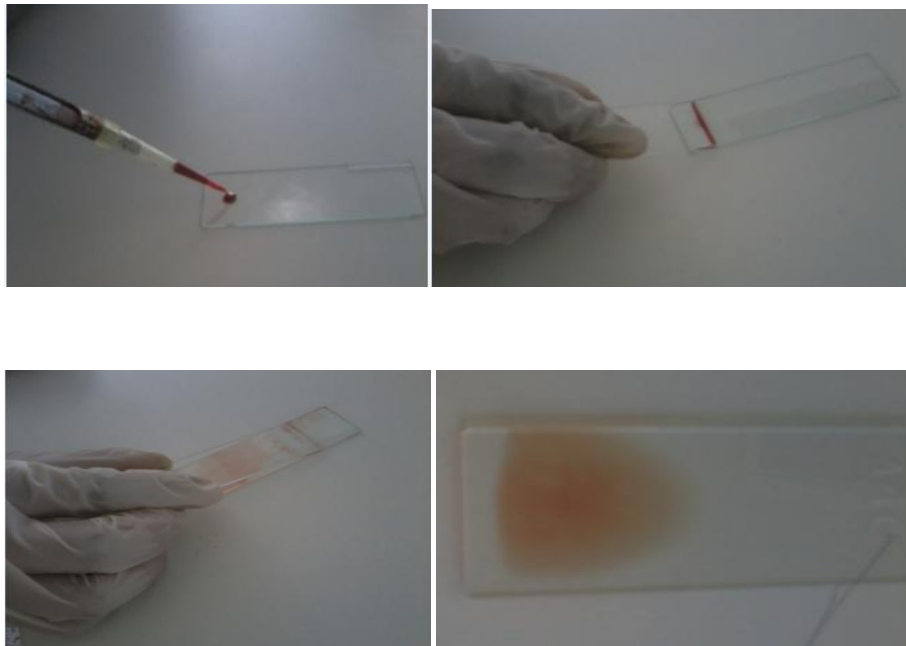
B-2-1-Définition :

- ❖ Un frottis sanguin est du sang étalé sur une lame de microscope, dans le but d'observer ces cellules et aussi de les dénombrer.
- ❖ Le frottis doit subir une coloration pour révéler certaines cellules qui sans cela seraient transparentes, donc non visibles

B 2-2 Préparation du frottis sanguin :

- Immédiatement après le prélèvement sanguin, on dépose une goutte de sang à l'extrémité de la lame à environ 1cm du bord.
- On place devant la goutte une deuxième lame et on forme un angle de 30 à 45° avec la première lame.
- On Recule cette deuxième lame inclinée, jusqu'au contact de la goutte de sang pour la faire s'étendre par capillarité, sur toute la largeur de la lame inclinée.
- On déplacer cette deuxième lame, d'un mouvement rapide vers l'avant, on glissant sur la première lame.

Les étapes de préparation d'un frottis sanguin



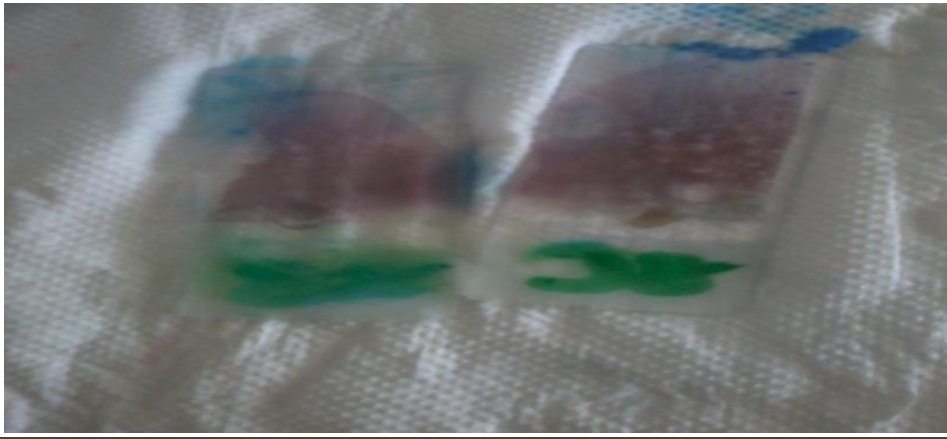
B-2-3-Coloration de May-Grunewald-Giemsa (MGG):

- ❖ “MGG “est une méthode de coloration utilisée en [hématologie](#) pour étudier les [cellules](#) du [sanguines](#) lors des préparations cellulaires ([cytologie](#)).
- ❖ Il repose sur l'action combinée de deux colorants neutres:
 - a- Le May-Grunwald, contenant un colorant acide, l'[éosine](#), et un colorant basique, le [bleu de méthylène](#).
 - b- Le [Giemsa](#), contenant lui aussi de l'[éosine](#), et un colorant basique, l'[azur de méthylène](#).
- ❖ Les deux colorants sont en solution dans l'[alcool](#) méthylique sous forme inactive. Lors de l'addition d'eau, les sels précipitent (èosinate de méthylène et azurs de méthylène) et se fixent électivement sur les constituants cellulaires.

Protocole expérimentale :

- ✓ On place le frottis horizontalement dans une boîte de coloration.
- ✓ On verse 15 à 20 gouttes de colorant May-Grünewald de façon à recouvrir totalement la lame.
- ✓ On attende 2 à 3 minutes pour que le [méthanol](#) fixe les cellules
- ✓ On laisse agir deux minutes.
- ✓ On rince la lame avec l'eau.
- ✓ On Dilue le Giemsa immédiatement et on laisse agir 15 min.
- ✓ On rince la lame avec l'eau.
- ✓ On Laisse la lame sécher à l'air.
- ✓ Attendre le séchage complet avant l'observation au microscope.

Exemple d'un frottis coloré par « MGG''



B-3-Bilan Martial:

B-3-1 Dosage de fer sérique et de ferritine :

Le dosage de fer sérique et de ferritine se font au service de biochimie et notre étude est limitée seulement au service d'Hématologie.

Cette étude nous permet d'explorer le pourcentage des patients qui ont atteint d'une anémie hypochrome microcytaire par carence martiale et aussi la démarche diagnostique de cette pathologie.

L'étude est réalisée sur 10 patients internes « Hospitaliers » provenant des différents services.

A-Donnée Epidémiologique :

Dans un premier temps nous avons étudié la répartition de notre échantillon d'étude selon le sexe. Les résultats sont représentés dans le tableau (1).

A-1-Répartition des patients selon le sexe :

Sexe	Nombre des patients	Pourcentage
Femmes	6	60
Hommes	4	40

Tableau(1) : Répartition des patients selon le sexe

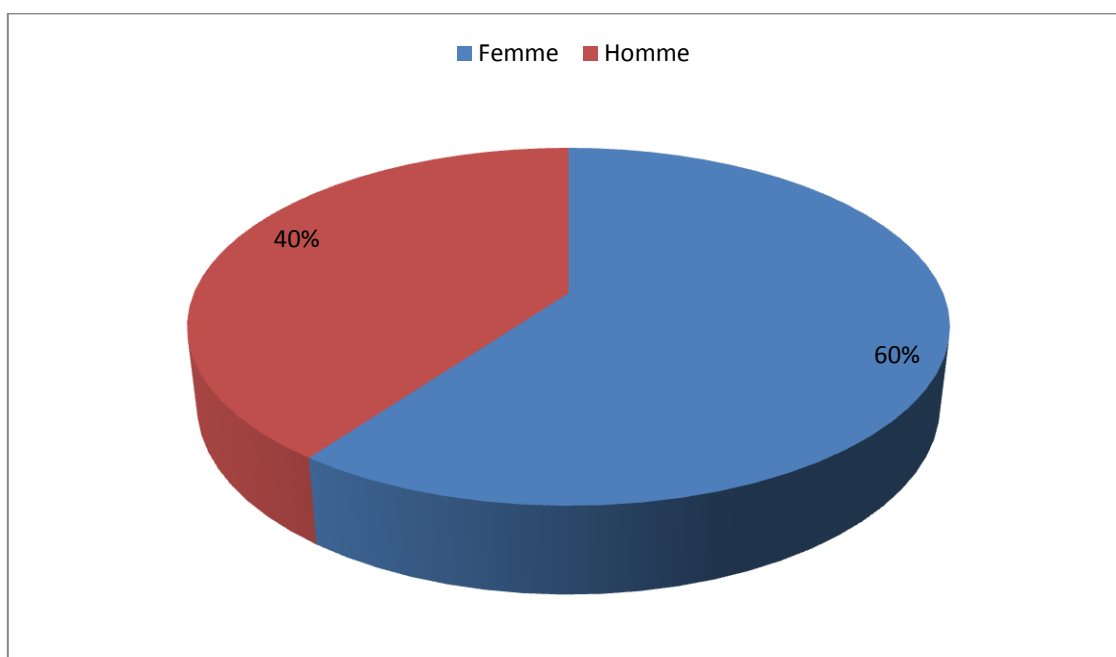


Figure (1) : Répartition des patients selon le sexe

- ❖ D'après les résultats obtenus, la répartition des patients selon le sexe montre que l'anémie ferriprive est présente chez 60% des femmes, en revanche chez les hommes ne représentent que 40% de la population étudiée.
- ❖ Le calcul du sexe ratio 1,25 montre que l'anémie ferriprive est une pathologie à dominance féminine.

A-2-Répartition des patients selon l'âge :

Nous avons étudié la répartition de notre échantillon d'étude selon l'âge .Les résultats obtenus sont illustrés ci-dessous :

Age (ans)	Nombre des patients	Pourcentage
< 20ans	3	30
> 20ans	7	70

Tableau(2) : Répartition des patients selon l'âge.

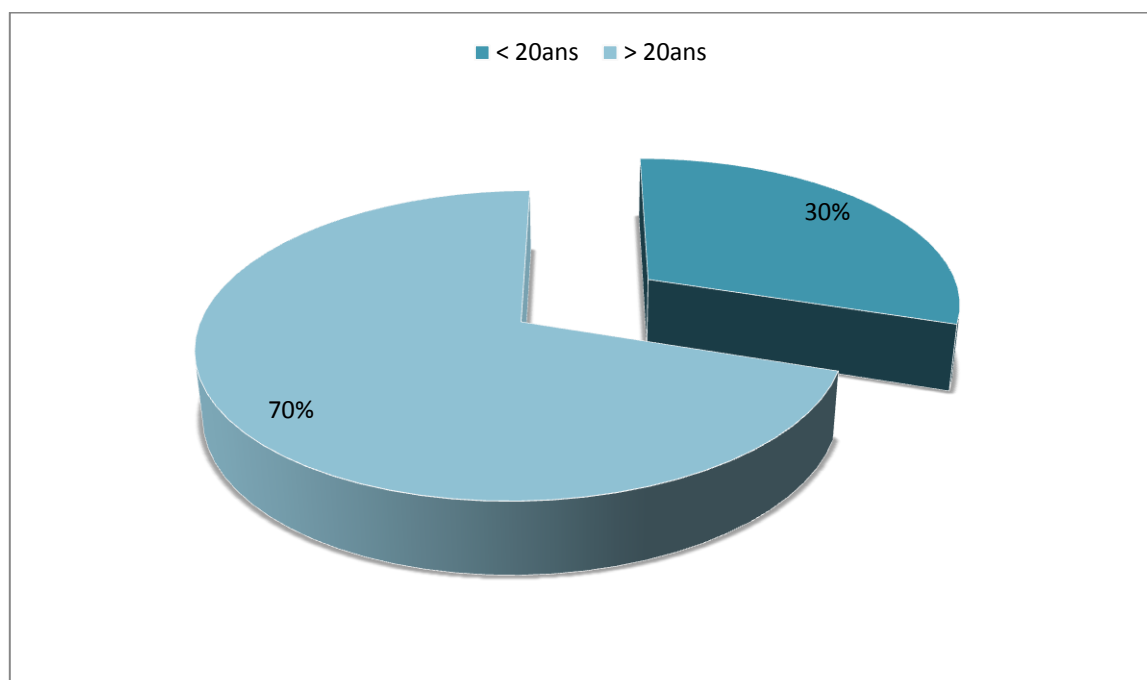


Figure (2) : Répartition des patients selon l'âge.

- ❖ D'après le tableau et la figure (2), on remarque que l'anémie ferriprive touche toute les tranches d'âges, mais elle est plus importante chez la population âgée de 20 ans et plus avec un pourcentage de 70%.

A-3-Répartition des patients selon les paramètres hématologiques :

A-3-1-Selon le taux d'hémoglobine :

La répartition des patients selon le taux d'hémoglobine est illustrée ci-dessous :

Hémoglobine (g/dl)	Nombre des patients	Pourcentage
>5	8	80
5<Hb<10	2	20

Tableau (3) : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

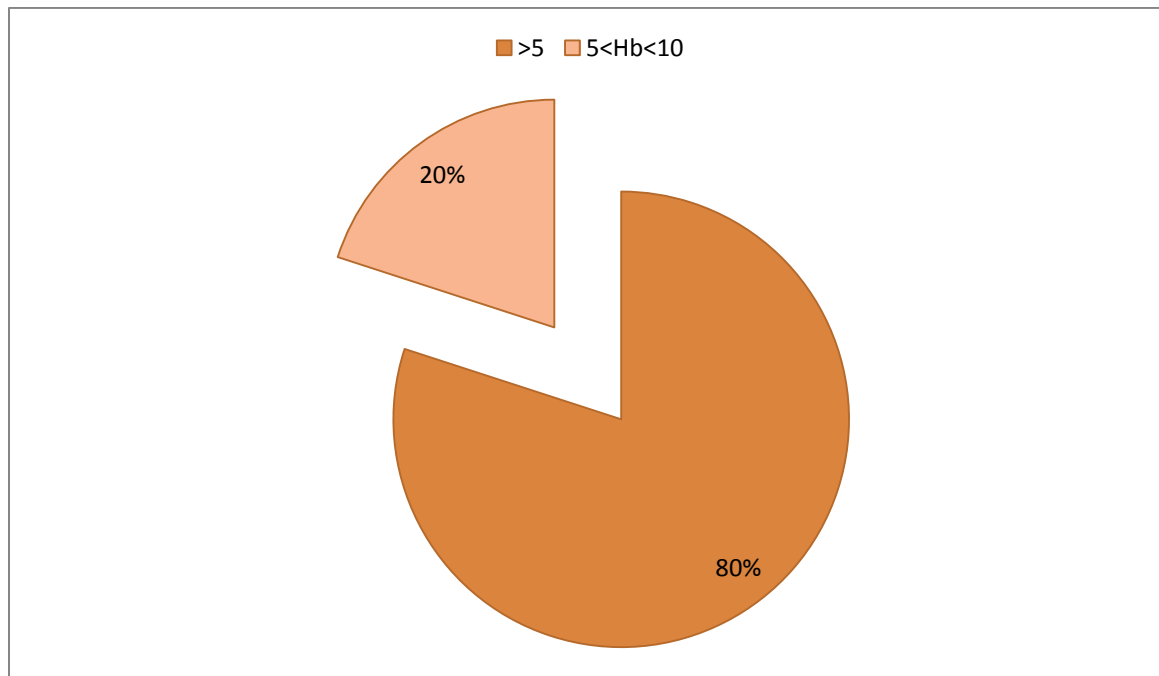


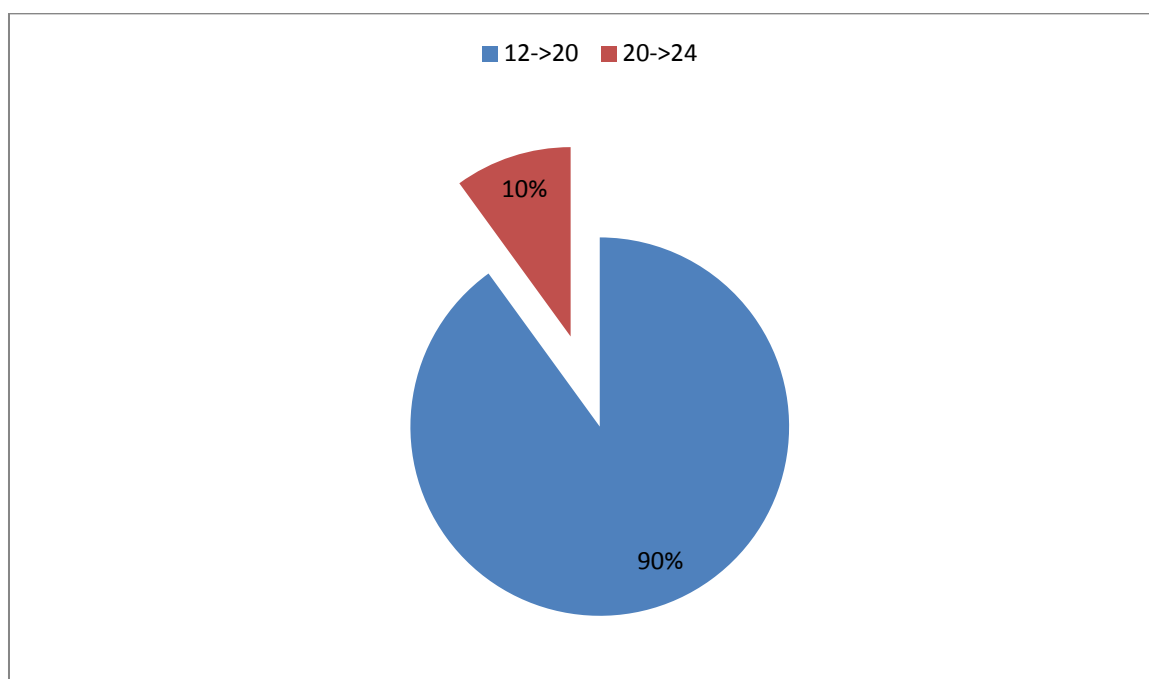
Figure (3) : Répartition des patients selon le taux d'hémoglobine

- ❖ Les résultats illustrés dans le tableau et la figure(3) montrent que 80% des patients présentent une anémie sévère avec un taux d'hémoglobine inférieure à 5g/dl .En revanche 20% des patients présentent une anémie modérée.

A-3-2-Selon la Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) :

Taux du (CCMH) en (g /dl)	Nombre des patients	Pourcentage (%)
12->20	9	90
20->24	1	10

Tableau (5) : Répartition des patients Selon la Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).



Figure(5) : Répartition des patients Selon la Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH).

- ❖ D'après le tableau et la figure (5), on observe que 90% de la population étudiée présentent une *Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine* entre 12 et 20 g/dl et 10% qui ont un taux entre 20 et 24g/dl.
- ❖ On parle d'hypochromie quand la CCMH est inférieure à 32g/dl, et se traduit par une faible teneur en hémoglobine due principalement à une carence en fer.

A-3-3-Selon le taux du ferritine:

Valeurs normales de ferritine en ($\mu\text{g/l}$)	Ferritinémie < a la normale ($\mu\text{g/l}$)	Pourcentage (%)
10-120	6	60%
20-300	4	40%

Tableau (6) : Répartition des patients selon le taux du ferritine

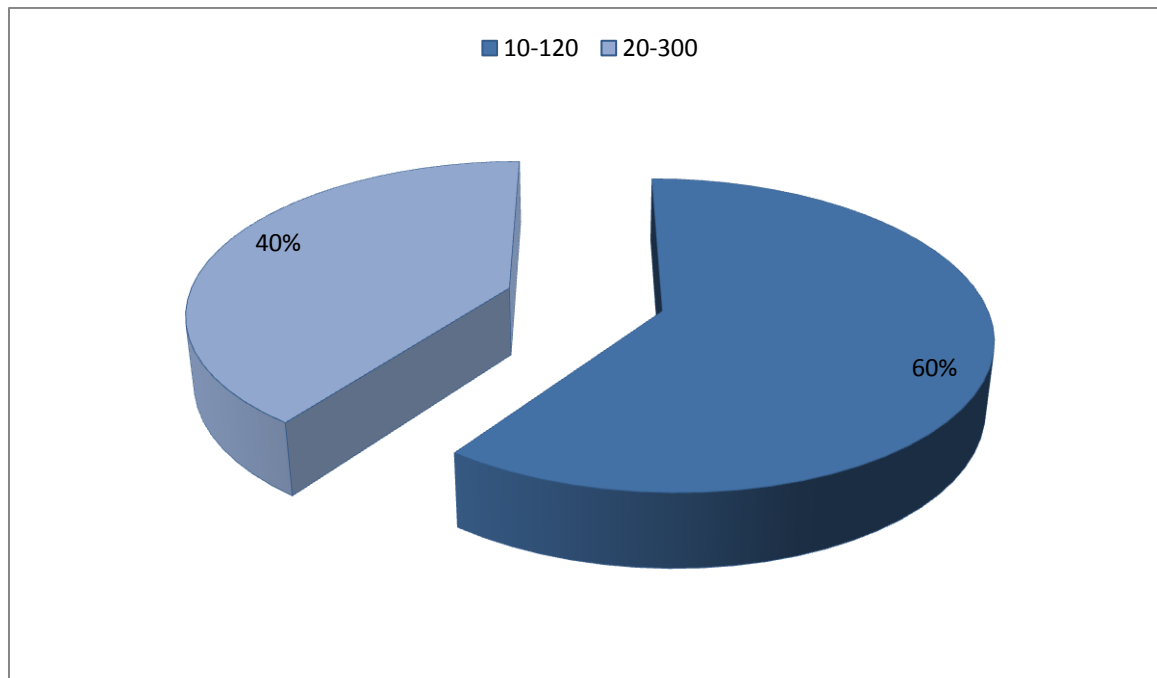


Figure (6) : Répartition des patients selon le taux du ferritine.

D'après le tableau et la figure(6) on remarque :

- ❖ L'ensemble des patients présentent un taux de ferritinémie inférieure à la normale traduisant des réserves en fer très faible dans l'organisme.

Exemple des données hématologique d'un patient atteint d'anémie ferriprive :

HEMOGRAMME-SUR AUTOMATE SYSMEX XE2000

	Résultat	Valeurs Normales	Résultat
NUMERATION ERYTHROCYTAIRE			
HÉMATIES	$4,66 \cdot 10^{12}/\text{dL}$	(4,30 - 5,20)	
HÉMOGLOBINE	7,90 g/dL	(11,30 - 15,00)	
HÉMATOCRITE	26,6 %	(37,00 - 45,00)	
VGM	16,7 fL	(78,00 - 88,00)	
TCMB	16,8 pg	(24,00 - 30,00)	
CCMB	29,7 g/dL	(32,00 - 36,00)	
CYBEMATRES	0,0 %	(5,00 - 17,00)	
RETICULOCYTES	$0,000 \cdot 10^3/\text{dL}$	(0,20 - 0,80)	
	1,74 %	(0,30 - 0,90)	
FORMULE LEUCOCYTAIRE			
LEUCOCYTES	$4,80 \cdot 10^3/\text{dL}$	(7,00 - 12,00)	
POLYNUCLÉAIRES	$2,40 \cdot 10^3/\text{dL}$	(3,00 - 6,00)	
NEUTR	51,9 %		
POLYÉOSINOPHILES	$0,05 \cdot 10^3/\text{dL}$	(0,00 - 0,30)	
	1,0 %		
POLYBASOPHILES	$0,01 \cdot 10^3/\text{dL}$	(0,01 - 0,05)	
	0,2 %		
LYMPHOCYTES	$1,80 \cdot 10^3/\text{dL}$	(3,00 - 5,00)	
	39,4 %		
MONOCYTES	$0,36 \cdot 10^3/\text{dL}$	(0,10 - 1,00)	
	7,5 %		
NUMERATION PLAQUETTAIRE			
PLAQUETTES	$374 \cdot 10^3/\text{dL}$	(130,00 - 400,00)	
	0,0 fL	(9,00 - 13,00)	


SERUM

	Résultat	Valeurs Normales
Ferritine	6 $\mu\text{g/l}$	(10,00 - 120,00)
	0,0 %	

Discussion :


L'anémie ferriprive, autrement dit l'anémie hypochrome microcytaire par carence martiale est une variété d'anémie qui touche toutes les tranches d'âges et se caractérise par une diminution du taux d'[hémoglobine](#), faisant suite à un manque de [fer](#) dans l'organisme. Il présente la forme la plus fréquente des anémies.

Les résultats obtenus dans ce travail sont réalisées sur 10 patients dont 60% sont des femmes et 40% sont des hommes. On conclut donc que l'anémie ferriprive est très répandue chez les femmes surtout celles qui sont en âge de procréation (> 20 ans) .Cette dominance féminine à plusieurs causes comme : la grossesse répétées, perte gynécologique, accouchement.....



Des études réalisées par M.Mbarki (2002) Dans le grand Tunis et le Sud Ouest confirment nos résultats et montrent que Le déficit en fer est la première cause d'anémie chez les femmes et les enfants, Les prévalences observées chez les femmes sont de 17,4 % dans le Grand Tunis et de 24 % dans le Sud Ouest, soit respectivement 60 % et 78,3 % de la prévalence globale de l'anémie.

Notre étude montre également que la plupart des patients ont une baisse de l'ensemble des paramètres érythrocytaires à savoir : le volume globulaire moyen, la concentration corpusculaire moyenne et ceci confirme l'anémie ferriprive



Ces résultats sont comparables avec l'étude de C.Ciangura (2011) qui implique que la population étudiée montre des globules rouges moins chargés en hémoglobine ce qui traduit ainsi une hypochromie, et également des cellules de petites taille traduisant une microcytose. Cette dernière est définie par un volume globulaire moyen inférieur aux valeurs physiologiques.

Le dosage de ferritine qui représente les réserves en fer de l'organisme, montre des valeurs fortement diminuées chez la population étudiée, ce qui confirme l'état d'anémie ferriprive chez nos patients.

Conclusion

La carence en fer ou carence martiale est la cause la plus fréquente d'anémie. Elle entraîne une baisse des défenses immunitaires et des capacités physiques et mentales. Chez les femmes enceintes, elle représente une cause importante de mortalité maternelle, augmentant le risque d'hémorragie et d'infection lors d'accouchement.

Le déficit en fer se traduit par un abaissement de la ferritinémie, du fer sérique, du coefficient de saturation de la transferrine, et par une augmentation de la capacité totale de fixation de la transferrine. Cependant, ces paramètres peuvent être pris en défaut en cas de syndrome inflammatoire, puisque ce dernier entraîne une baisse des concentrations sériques du fer et de la transferrine, protéines plasmatiques assurant le transport du fer dans l'organisme

La répartition des patients selon le sexe montre que les femmes sont plus touchées par cette pathologie. Ainsi que la répartition selon le taux d'hémoglobine met en évidence une anémie sévère marquée dans la plupart des cas.

Le diagnostic d'anémie ferriprive est simple à partir d'une numération globulaire, qui met en évidence une anémie hypochrome microcytaire.

Le traitement vise à corriger l'anémie et à reconstituer les réserves en fer. Il doit durer plus de 3 mois, en moyenne 5 à 6 mois. L'anémie est corrigée en 1 à 2 mois mais le traitement doit être poursuivi pour reconstituer les réserves.

Bibliographie et Webographie

- [1]: C.Berthou, C3 ECN Anémie ferriprive (ITEM 222) -2006.
- [2]: WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency indicators for assessment and strategies for prevention. Report of a conjoint WHO/UNICEF/UNU consultation, Geneva 1998
- [4]: M, Bnhya, Faculté de Médecine de Constantine –Algérie 2003.
- [5] : I. Beghin, Cap M., Dujardin B. Guide pour le diagnostic nutritionnel-1988.
- [6] : L.Alaoui département des sciences alimentaires et nutritionnelles institut agronomique Hassan II, Rabat. Transfert de Technologie en agriculture-1996.
- [7] : A .Martinez Faculté de Médecine Montpellier - 2007.
- [8] : M. Zandecki, Hématologie biologique Faculté de Médecine – CHU 49000 Angers -2006.
- [9] :A. Raisonier Université Pierre et Marie Curie Structures fonction Objectifs au cours de Révisions Biochimie PCEM2Révisions Biochimie métabolique-2002.
- [10] :Dr. Hinda ELLEUCH - Faculté de Médecine de Sfax – 2008.
- [12] : C.Binet, Métabolisme du fer, page 5 sur 7 – Hématologie, Faculté de Médecine de Tours-2009.
- [13] : C.Beaumont et R.Girot. Métabolisme du fer : physiologie et pathologie. Encycl Médico Chirurgical (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Hématologie, 13-000-P-20-2000.
- [14] : le médecin du Québec 2003,38.
- [16] : Université Médicale Virtuelle Francophone -Item -2008-2009..
- [17] : Précis de bio pathologie Analyses médicales spécialisées-20012 Biomnis.
- [18] : F. Balédent-formation permanente des acteurs de la santé - Saint Denis -2011.
- [3]: www.Sciencedirect.com/Science/article
- [11] : http://www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/fer.htm
- [15]:http://sante.canoe.ca/channel_condition_info_details.asp?disease_id=274&channel_id=44&relation_id=56138#Causes