

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي

والبحث العلمي

جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

د. ب. بن زرجب - تلمسان

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD
FACULTE DE MEDECINE
DR. B. BENZERDJEB - TLEMSEN



DEPARTEMENT DE PHARMACIE

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

**Evaluation biologique du statut martial et de la vitamine
B12 sérique chez les sujets obèses et en surpoids**

Présenté par :

Nour El Houda ELAFIFI & Chahrazed FENTOUS

Soutenu le 03-07-2019

Le Jury

Président :

Pr. BEGHADAD Choukri

Professeur en Biochimie

Membres :

Dr. BRIKCI NIGASSA Nawel

Maitre assistante Biophysique

Dr. BENCHACHOU Khadidja

Maitre-assistante en Hydro-Bromatologie

Encadreur :

Dr. BENALLAL Bouchra

Maitre-assistante en Biophysique

Coencadreur :

Dr. MEBAREK Yasmine

Résidente en Hémobiologie

Année Universitaire : 2018-2019

*Louange est à ALLAH, Donateur Suprême et Bienfaiteur
Glorifié, qui nous a aidé à accomplir cet humble travail
et à le mener à bon terme. Ce travail n'aurait pas pu être mené à
bon port sans son agrément et sa miséricorde.*

REMERCIEMENTS

*A notre encadreur **Dr BENALLAL Bouchra** Maitre-Assistante en Biophysique. Les mots ne sauront exprimer la grande estime que nous vous portons. Nous vous sommes très sincèrement reconnaissantes du grand honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail riche d'intérêt et de nous guider dans chaque étape de sa réalisation. Nous souhaitons être digne de cet honneur. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Veuillez accepter, Madame, l'expression de notre grande admiration et nos sincères respects.*

*A notre coencadreur **Dr MEBARKI Yasmine** Résidente en hémobiologie. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse et votre aide méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.*

*À **Dr BAGHDAD Choukri** Professeur en génétique*

Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de mémoire. Nous vous prions, cher Professeur, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect et nous tenons à vous remercier pour vos qualités pédagogiques et pour les connaissances et les valeurs transmises aux cours de votre enseignement.

Aux membres du jury :

Dr BRIKCI NIGASSA Nawel Maitre-Assistante en Biophysique et chef de service de biochimie. Nous vous remercions de nous avoir accueillis dans votre service et de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de mémoire. Qu'il nous soit permis, chère Maitre, de vous exprimer toute notre reconnaissance, respect et notre estime. Veuillez croire à l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Dr BENCHACHOU Khadidja Maitre-Assistante en Hydro-bromatologie.

Nous vous remercions, Chère maitre, de nous avoir fait l'honneur d'accepter de faire partie de notre jury de mémoire. Qu'il nous soit permis de vous exprimer toute notre reconnaissance, notre respect et notre estime. Nous tenons également à vous remercier pour vos précieux conseils, vos remarques pertinentes. Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines et votre bonne humeur que vous avez transmises durant votre enseignement. Veuillez croire, Docteur, à l'expression de nos sentiments les plus distingués.

Nous tenons tout particulièrement à exprimer nos remerciements ainsi que notre profonde gratitude à Dr. ELAFIFI Mohammed, Dr. DJEZIRI F.Z et Dr. MANAA pour leur aide précieuse, leurs conseils judicieux et leurs orientations. Permettez-nous de vous exprimer notre grand respect et notre profonde reconnaissance.

Enfin, nous adressons nos remerciements les plus sincères à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, d'une manière ou d'une autre, par leur collaboration, leur soutien et leur avis judicieux, de mener à bien ce travail.

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail aux personnes qui me sont les plus chers au monde.

A mes parents

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Que ce travail soit pour vous le fruit de tous vos efforts et l'expression de ma gratitude la plus profonde. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur. En espérant que vous serez toujours fiers de moi.

*A mes Deux sœurs **Ratiba** et **Maroua** et à mon frère **Marwane***

*les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement et l'affection que je porte pour vous,
Merci pour votre soutien incessant et vos encouragements inlassables.*

*A mes très chères amies « **Meloukia, Meriem, Fatima, Wissem, Naima** »
pour leur amitié, leur soutien inconditionnel et leur
encouragement. Puisse Dieu renforcer les liens d'amitié qui nous unissent.*

*A mon binôme, et ma Chère amie **Nour el houda**, travailler à tes côtés a été une chance.
Merci pour tous les moments passés ensemble.*

À tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer.

A nos patients, sans leur participation, ce mémoire n'aurait probablement pas vu le jour.

Et à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.

Chahrazed FENOUS

Je dédie ce modeste travail à :

Mes très chers parents :

*Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurais vous remercier comme il se doit. Votre affection me couvre, votre bienveillance me guide, et votre présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.
Que ce travail traduise ma gratitude et mon affection*

Mes frères (Idris, Othmane et Khalil), Tata Wahiba ainsi que son mari qui m'ont accueilli chaleureusement, supporté et encouragé tout au long de mon parcours.

Mes très chères amies Sara, Zoulikha, Meloukia et Meriem qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion au cours et hors mon cursus. Et ma très chère amie d'enfance ***Nessrine*** qui malgré la distance entre nous on ne s'est pas séparées.

Mon binôme, et ma Chère amie ***Chahrazed*** que je suis ravie de travailler avec elle
Merci pour tous les moments passés ensemble.

Tonton Mohammed et ses fils (Adil et Djallel) qui étaient très patients avec nous durant toutes les années d'études. Merci Librairie Adil

Et tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis involontairement de citer et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la concrétisation de ce mémoire.

Nour El Houda ELAFIFI.

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----------|
| REMERCIEMENTS..... | i |
| DEDICACES..... | iii |
| LISTE DES FIGURES..... | viii |
| LISTE DES TABLEAUX..... | xi |
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | xii |
| INTRODUCTION..... | 1 |
| PARTIE THEORIQUE | 2 |
| I. OBESITE..... | 3 |
| I.1. Définition..... | 3 |
| I.2. Epidémiologie..... | 3 |
| I.3. Diagnostic de l'obésité..... | 6 |
| I.3.1. Indice de masse corporelle (IMC)..... | 6 |
| I.3.2. Tour de taille (TT)..... | 7 |
| I.3.3. Rapport tour de taille/tour de hanche..... | 8 |
| I.3.4. Pli cutané..... | 9 |
| I.4. Formes cliniques de l'obésité..... | 10 |
| I.5. Physiologie du tissu adipeux..... | 12 |
| I.5.1. Origine et composition du tissu adipeux..... | 12 |
| I.5.2. Distribution du tissu adipeux..... | 13 |
| I.5.3. Développement du tissu adipeux..... | 14 |
| I.5.4. Fonctions du tissu adipeux..... | 14 |
| I.6. Physiopathologie de l'obésité et du tissu adipeux..... | 15 |
| I.7. Etiologies de l'obésité..... | 17 |
| I.7.1. Facteurs génétiques..... | 17 |
| I.7.2. Facteurs épigénétiques..... | 18 |
| I.7.3. Facteurs environnementaux..... | 19 |
| I.7.4. Facteurs socioculturels et économiques..... | 21 |
| I.7.5. Facteurs psychologiques..... | 21 |
| I.7.6. Autres facteurs..... | 21 |
| I.8. Conséquences de l'obésité..... | 22 |

| | | |
|-----------|--|----|
| I.8.1. | Conséquences métaboliques..... | 23 |
| I.8.2. | Conséquences cardiovasculaires | 24 |
| I.8.3. | Conséquences respiratoires | 25 |
| I.8.4. | Conséquences digestives | 25 |
| I.8.5. | Conséquences rénales..... | 26 |
| I.8.6. | Conséquences ostéoarticulaires..... | 26 |
| I.8.7. | Conséquences cancérologiques | 27 |
| I.8.8. | Conséquences sur l'activité reproductive..... | 28 |
| I.8.9. | Conséquences psychosociales | 28 |
| I.9. | Prise en charge de l'obésité..... | 28 |
| I.9.1. | Les objectifs de la prise en charge..... | 28 |
| I.9.2. | Moyens thérapeutiques de la prise en charge de l'obésité | 31 |
| II. | CARENCE EN FER ET EN VITAMINE B12 | 34 |
| II.1. | Généralités..... | 34 |
| II.2. | Carence en fer..... | 34 |
| II.2.1. | Répartition du fer dans l'organisme | 34 |
| II.2.2. | Sources d'apport de fer dans l'organisme | 37 |
| II.2.3. | Métabolisme et homéostasie du fer | 38 |
| II.2.4. | Régulation du métabolisme du fer | 44 |
| II.2.5. | Principales étiologies de la carence en fer | 45 |
| II.2.5.1. | Carences d'apport..... | 46 |
| II.2.5.2. | Pertes excessives | 46 |
| II.2.5.3. | Autres étiologies rares | 47 |
| II.2.6. | Diagnostic..... | 47 |
| II.2.6.1. | Evolution de la carence en fer | 47 |
| II.2.6.2. | Algorithme décisionnel | 48 |
| II.2.7. | Prise en charge de la carence en fer | 50 |
| II.3. | Carence en vitamine B12 | 51 |
| II.3.1. | La découverte de la vitamine B12..... | 51 |
| II.3.2. | Structure de la vitamine b12..... | 51 |
| II.3.3. | Rôle de la vitamine B12 dans l'organisme..... | 52 |
| II.3.4. | Absorption de la vitamine B12 et transport dans le plasma..... | 53 |
| II.3.5. | Source et besoins | 55 |
| II.3.6. | Carence en vitamine B12 | 56 |

| | |
|---|-------------|
| II.3.6.1. Définition | 56 |
| II.3.6.2. Etiologies..... | 57 |
| II.3.6.3. Manifestations biologiques et cliniques du déficit en vit B12 | 61 |
| II.3.6.4. Démarches diagnostiques | 64 |
| II.3.6.5. Traitement de la carence en vitamine B12 | 65 |
| PARTIE PRATIQUE..... | 67 |
| PROBLEMATIQUE..... | 68 |
| OBJECTIFS DE L'ETUDE..... | 68 |
| BUT DE L'ETUDE..... | 69 |
| I. MATERIEL ET METHODES | 70 |
| I.1. Type, lieu et calendrier de l'étude | 70 |
| I.2. Population étudiée | 70 |
| I.3. Critères d'éligibilité..... | 70 |
| I.3.1. Critères d'inclusion | 70 |
| I.3.2. Critères de non inclusion..... | 71 |
| I.4. Critères d'exclusion..... | 71 |
| I.5. Aspect éthique | 71 |
| I.6. Recueil des données | 72 |
| I.7. Recueil des échantillons | 73 |
| I.8. Paramètres étudiés et méthodes de dosage..... | 75 |
| I.9. Critères de jugement..... | 86 |
| I.10. Analyses statistiques | 87 |
| II. RESULTATS | 88 |
| II.1. Description de la population | 88 |
| II.2. Comparaison des paramètres biochimiques entre les cas et les témoins..... | 95 |
| II.3. Comparaison de l'hémoglobine, MCV, MCHC, la concentration sérique du fer, de la vitamine B12, les taux de ferritine, transferrine, TIBC, et Cs des deux groupes de l'étude..... | 96 |
| III. DISCUSSION..... | 106 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 115 |
| REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES | I |
| ANNEXES | XXII |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Prévalence de l'obésité par région chez les adultes | 4 |
| Figure 2 : Prévalence de l'obésité chez les adultes en Algérie | 5 |
| Figure 3 : Composition corporelle dans le continuum du poids corporel.. | 7 |
| Figure 4 : Sites de mesure du tour de taille pour hommes et femmes basés sur les protocoles de l'OMS et le NIH..... | 8 |
| Figure 5 : Coupe schématique d'un pli cutané sur le site de mesure..... | 9 |
| Figure 6 : Sites communs pour la mesure du pli cutané. | 10 |
| Figure 7 : Schéma représentant les deux formes d'obésité..... | 11 |
| Figure 8 : Répartition du tissu adipeux chez les hommes et les femmes obèses | 11 |
| Figure 9 : Structure cellulaire des adipocytes blancs et bruns. | 12 |
| Figure 10 : Composition du tissu adipeux..... | 13 |
| Figure 11 : Principales adipokines sécrétées par le TA et leur influence sur différents organes | 15 |
| Figure 12 : Evolution de l'obésité..... | 16 |
| Figure 13 : Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité. | 17 |
| Figure 14 : Schéma du dysfonctionnement adipeux. | 27 |
| Figure 15 : Niveaux des actions de prévention de l'obésité. | 29 |
| Figure 16 : Distribution et dynamique du trafic du fer dans le corps humain. | 35 |
| Figure 17 : Absorption intestinale du fer. | 39 |
| Figure 18: Endocytose du complexe Tf/RTf1 | 41 |
| Figure 19: Captation, trafic intracellulaire et exportation du fer..... | 41 |
| Figure 20: Erythrophagocytose et recyclage du fer. | 42 |
| Figure 21 : Entrée et sortie du fer de l'hépatocyte. | 44 |
| Figure 22: Régulation coordonnée, dépendante du fer, de l'expression de l'ARNm de ferritine et de TfR1 par les interactions IRE / IRP..... | 45 |
| Figure 23: Représentation schématique de l'évolution des différents paramètres biochimiques au cours des différents stades de la carence martiale | 48 |
| Figure 24: Algorithme décisionnel pour différencier entre une anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte | 49 |
| Figure 25 : Structures des différentes formes de vitamine B12 | 52 |
| Figure 26 : Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes. | 54 |
| Figure 27 : Algorithme diagnostique d'une carence en vitamine B12 chez l'adulte. | 64 |

| | |
|--|-----|
| Figure 28 : Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12 | 66 |
| Figure 29 : Centrifugeuse HuMax 14K®..... | 74 |
| Figure 30 : Phase pré-analytique : La centrifugation des prélèvements recueillis..... | 75 |
| Figure 31 : Phase pré-analytique : La décantation des sérums. | 75 |
| Figure 32 : SIEMENS ADVIA 1800 ® | 76 |
| Figure 33 : BIO-RAD D-10 TM | 76 |
| Figure 34 : SIEMENS IMMULITE R 2000 XPI®..... | 77 |
| Figure 35 : SIEMENS Dimension RxL Max® | 77 |
| Figure 36 : SIEMENS ADVIA 2120 i ® | 78 |
| Figure 37 : Répartition des sujets selon les tranches d'âge..... | 88 |
| Figure 38 : Répartition des sujets selon le sexe. | 89 |
| Figure 39 : Répartition des groupes en fonction du niveau intellectuel..... | 90 |
| Figure 40 : Répartition des deux groupes en fonction de l'activité professionnelle..... | 91 |
| Figure 41 : Répartition des deux groupes en fonction de l'état civil. | 91 |
| Figure 42 : Distribution des cas en fonction de l'IMC..... | 93 |
| Figure 43 : Distribution de la population suivant la présence ou l'absence d'obésité androïde. | 93 |
| Figure 44 : Distribution des groupes selon leur activité physique et sportive. | 94 |
| Figure 45 : Répartition de la population selon leur alimentation..... | 94 |
| Figure 46 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de l'Hb chez les cas et les témoins. | 97 |
| Figure 47 : Distribution de fréquences des taux de l'Hb chez les cas et les témoins..... | 97 |
| Figure 48 : Boîtes à moustaches comparant les VGM chez les cas et les témoins. | 98 |
| Figure 49 : Distributions de fréquences des VGM chez les cas et chez les témoins. | 98 |
| Figure 50 : Boîtes à moustaches comparant les CCMH chez les cas et les témoins..... | 99 |
| Figure 51 : Distributions de fréquences des CCMH chez les cas et les témoins. | 99 |
| Figure 52 : Boîtes à moustaches comparant les taux sériques de fer chez les cas et les témoins. | 100 |
| Figure 53 : Distributions de fréquences des taux sériques de fer chez les cas et les témoins. | 100 |
| Figure 54 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de la ferritine chez les cas et les témoins..... | 101 |
| Figure 55 : Distributions de fréquences des taux plasmatiques de la ferritine chez les cas et les témoins..... | 101 |

| | |
|--|-----|
| Figure 56 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de la transferrine chez les cas et les témoins. | 102 |
| Figure 57 : Distributions de fréquences des taux plasmatique de la transferrine des cas et des témoins. | 102 |
| Figure 58 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens des TIBC chez les cas et les témoins. | 103 |
| Figure 59 : Distributions de fréquences des TIBC chez les cas et chez les témoins..... | 103 |
| Figure 60 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens des coefficients de saturation chez les cas et chez les témoins..... | 104 |
| Figure 61 : Distributions de fréquences des Coefficients de saturations chez les cas et chez les témoins. | 104 |
| Figure 62 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de la vitamine B12 chez les cas et les témoins..... | 105 |
| Figure 63 : Distributions de fréquences des taux sériques de la vitamine B12 chez les cas et chez les témoins. | 105 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : Classification de l'états nutritionnel chez l'adulte en fonction de l'IMC et les risques de comorbidités associés..... | 6 |
| Tableau 2 : Périmètre abdominal par sexe et risque de complications métaboliques associé. . | 8 |
| Tableau 3 : Caractéristiques des macronutriments | 19 |
| Tableau 4 : Médicaments pouvant provoquer une prise de poids..... | 22 |
| Tableau 5 : Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique (selon l'OMS et le NCEP ATP III)..... | 24 |
| Tableau 6 : Bénéfices théoriques d'une perte de poids de 10 Kg..... | 30 |
| Tableau 7 : Risques cardiovasculaires attribués à différents médicaments de l'obésité..... | 32 |
| Tableau 8 : Les différents compartiments du fer dans l'organisme | 37 |
| Tableau 9 : Teneur en fer moyenne des principales sources alimentaires riches en fer. | 38 |
| Tableau 10 : Etiologies des carences d'apport chez les sujets à risque..... | 46 |
| Tableau 11 : La quantité moyenne de la vitamine B12 µg par 100 gr d'aliments..... | 55 |
| Tableau 12 : Définition de la carence en vitamine B12..... | 57 |
| Tableau 13 : Métabolisme de la vitamine B12 et principales étiologies carencielles | 57 |
| Tableau 14 : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses | 59 |
| Tableau 15 : Principales manifestations de la carence en vitamine B12..... | 62 |
| Tableau 16 : Critères de jugement des différents paramètres dosés. | 86 |
| Tableau 17 : Analyse des mesures anthropométriques des deux groupes d'étude..... | 92 |
| Tableau 18 : Paramètres biochimiques des groupes d'étude..... | 95 |
| Tableau 19 : Les marqueurs de l'étude..... | 96 |

LISTE DES ABREVIATION

ACO2 : Aconitase mitochondriale
AG : Acides Gras
AGL : Acides gras libres
ALAS : 5-aminolevulinate synthase
ALAT: Alanine aminotransférase
AMM : Acide méthylmalonique
anti-H2 : Antihistaminiques type 2
apo B : Apolipoprotéine B
ASAT : Aspartate aminotransférase
BAT: Brown Adipocyte Tissue
BMI : Body Mass Index
Cbl : Cobalamine
CCMH : Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
CF: Carence en fer
C-HDL : Cholestérol-High Density Lipoprotein
C-LDL : Cholesterol-Low Density Lipoprotein
CRP : Protéine C réactive
Cs : Coefficient de saturation
CSM: Cellules Souches Mésoenchymateuses
DMT1 : Divalent Metal Transporter 1
DT2 : Diabète de type 2
FI : Facteur intrinsèque gastrique
FPN : Ferroportine
GB: Globules Blancs
GGT : Gamma-glutamyl transférase
GR: Globules Rouges
HAP : Hypertension artérielle pulmonaire
HAS : Haute Autorité de Santé
Hb : Hémoglobine
HbA1c : Hémoglobine glyquée
HC : Homocystéine
HDL : High Density Lipoprotein

HO : Hème Oxygénase
Hte : Hématocrite
IDF : International Diabetes Federation
IFCC : International Federation Of Clinical Chemistry
IgA : Immunoglobuline A
IGF-1 : Insulin-like growth factor 1
IGS : syndrome d'Imerslund-Gräsbeck
IL-10 : Interleukine 10
IL-1 β : Interleukine 1 β
IL-6 : Interleukine 6
IL-8 : Interleukine 8
IMC : Indice de masse corporelle
INSPA : Institut nationale de santé
IPP : Inhibiteurs de pompes à proton
IRE : Iron Responsive Element (élément de réponse au fer)
IRP : Iron Regulatory Protein (protéine régulatrice du fer)
LDL : Low Density Lipoprotein
MC4R : Récepteur de type 4 aux mélanocortines
MCV : Maladies cardiovasculaires
MG : Masse Grasse
MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale
NCEP-ATPIII : National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III
NDB12PP : Non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses
NFS : Numération de la formule sanguine
NHANES III : National Health and Nutrition Examination Survey III
NIH : National Institutes of Health
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Pourcentage d'adiposité
PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor-1
Plq : Plaquettes
RCP : Résumé des caractéristiques du produit
RGO : Reflux gastro-œsophagien
RR : Risque Relatif
Rs-Tf : Récepteurs solubles de transferrine

RTf1 : Récepteur 1 de la transferrine
RTf2 : Récepteur 2 de la transferrine
RTH : Ratio tour de taille/tour de hanche
SAS : Syndrome d'apnée du sommeil
SCCD : Carence subclinique en cobalamine
SIGN : Scottish Intercollegiate Guideline Network
SM : Syndrome Métabolique
SOPK : Syndrome des ovaires polykystiques
STEAP3 : Six-Transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate
TA : Tissu Adipeux
TAHINA : Transition and Health Impact in North Africa
TC : Transcobalamine
TCA : Troubles de comportement alimentaire
TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
Tf : Transferrine
TG : Triglycérides
THF : Tetrahydrofolate
TIBC : Capacité total de fixation du fer (de l'anglais : Total iron-binding capacity)
TNF α : Facteur de nécrose tumorale α
TRPC6 : Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily C Member 6
TT : Tour de taille
VGM : Volume Globulaire Moyen
WAT : White Adipocyte Tissue
WHO : World Health Organisation
WHR : Waist to Hip Ration
ZIP14 : ZRT/IRT-like protein 14 (transporteur de Zinc et de Fer)
ZIP8 : ZRT/IRT-like protein 8 (transporteur de zinc et de fer)

Résumé

La dénutrition chez le patient obèse, à l'instar du patient non obèse, expose à de nombreuses conséquences cliniques et aboutit à un accroissement de la morbi-mortalité mais reste fortement sous-estimée. Il est donc impératif de la prévenir, de la dépister et de la prendre en charge le plus tôt possible.

Objectif : Examiner l'association entre la surcharge pondérale et la survenue de carences en fer et en vitamine B12 en réalisant un bilan martial et un dosage de la vitamine B12, ainsi qu'une numérotation de la formule sanguine.

Méthode : Cette étude cas-témoins a été réalisée au niveau du laboratoire de biochimie CHU TLEMCEM, entre Octobre 2018 et Avril 2019, sur un échantillon de 72 volontaires sains (18 ♂ et 54 ♀), âgés de 18 à 46 ans, répartis en fonction de l'IMC en deux groupes : un groupe des normopondéraux et un groupe des patients en surpoids et obèses. Les prélèvements sanguins ont été pris pour effectuer un bilan biochimique classique, un bilan martial, un dosage de la vitamine B12 et une NFS.

Résultats : Les valeurs moyennes de fer sérique, ferritine, transferrine, TIBC, vitamine B12, Hb, VGM et CCMH étaient adéquates dans les deux groupes. Cependant la moyenne du fer sérique était un peu plus basse dans le groupe des cas mais sans différence significative avec le groupe témoin.

Conclusion : nos résultats indiquent que le statut en fer et en vitamine B12 était comparable chez les adultes obèses/surpoids et les normopondéraux.

Mots clés : obésité, surpoids, carence en fer, carence en vitamine B12, adultes.

Introduction

L'obésité est devenue au fil des années un problème majeur de santé publique affectant des millions de personnes partout dans le monde (1). Sa prévalence ne cesse d'augmenter depuis ces dernières décennies (2). Selon l'OMS (2016), l'obésité touche 1,9 milliards d'adulte à travers le monde. Cette maladie chronique, caractérisée par un déséquilibre de la balance énergétique conduisant à un excès de masse grasse, est un facteur de risque pour de nombreuses pathologies telles que le diabète de type 2 (DT2), les maladies cardiovasculaires et les cancers (3).

Paradoxalement à l'excès d'énergie présent chez les obèses, des déficits nutritionnels peuvent être présents. L'excès pondéral ne signifie pas que l'état nutritionnel d'un individu, au sens de son statut protéique et de ses réserves en micronutriments, est correct sur le plan corporel, biologique, fonctionnel ou immunitaire (4).

L'association entre l'obésité et la carence en fer était révélée pour la première fois en 1962, par Wenzel et al. (5) chez les enfants et les adolescents obèses. Diverses hypothèses ont été proposées. Ceux-ci incluent, la carence en fer qui se développe en raison d'une nutrition déséquilibrée chez les sujets obèses (6), une augmentation des besoins en fer à cause de l'augmentation du volume sanguin (7), une prédisposition génétique (8), et l'inflammation chronique de bas grade présente chez ces sujet impliquant l'augmentation de la sécrétion de l'hépcidine (hormone clé dans la régulation de l'absorption et la libération du fer de l'intestin et des macrophages) (9, 10).

Tout comme l'association entre l'obésité et la carence en fer est possible, l'association entre l'obésité et autres micronutriments telle que la vitamine B12 est aussi probable, mais il ne semble pas y avoir de consensus sur cette question dans la littérature.

L'objectif principal de notre étude est d'évaluer l'association entre la charge pondérale et les carences en fer et en vitamine B12 en comparant les taux plasmatiques du fer, ferritine, transferrine, coefficient de saturation et la vitamine B12 d'un groupe de personnes obèses ou en surpoids, de la région de Tlemcen avec ceux d'un groupe de sujets de poids normal.

Partie théorique

I. Obésité

I.1. Définition

Le surpoids et l'obésité sont définis par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui peut nuire à la santé » (11, 12). En 1997, l'OMS a décidé de classer l'obésité parmi les pathologies chroniques, responsable de troubles physiques, psychologiques et sociales de l'individu (13-15).

L'absence de consensus entre les cliniciens explique la divergence dans l'interprétation de l'obésité : Certains pensent que l'obésité se réduit à une accumulation excessive de graisse corporelle, d'autres disent que ce n'est pas la masse grasse totale qui affecte l'obésité et les risques de santé qui en découlent, mais plutôt sa localisation spécifique à certains endroits dans le corps (16).

I.2. Epidémiologie

I.2.1. A l'échelle mondiale

La prévalence de l'obésité dans le monde croît de façon significative depuis les 30 dernières années ; l'accroissement le plus important a été observé dans les années 1992–2002. Le taux combiné de surpoids et d'obésité a augmenté de 27,5 % chez les adultes dans les années 1980–2013, la prévalence de l'obésité est plus élevée dans les pays développés que les pays en voie de développement (17).

La prévalence de l'obésité dans les pays développés tels que la France, les États-Unis, l'Angleterre et la Suisse tend à se stabiliser depuis les années 2000, alors que dans les pays en voie de développement, on assiste à une augmentation de la prévalence sur la dernière décennie. Selon certains chercheurs, cette évolution de l'obésité est associée à un effet « génération » dans les pays développés qui ont connu un meilleur niveau de vie après les années 1960. Cette amélioration du niveau de vie a en effet été observée plus récemment dans les années 2000 dans les pays en voie de développement, ce qui peut en partie expliquer l'épidémie plus récente de l'obésité dans ces pays(18).

L'évolution de la prévalence dans les années 1980–2015, est la même dans les deux sexes (19). Néanmoins, les hommes sont plus à risque que les femmes d'avoir un indice de masse

corporelle (IMC) [$\text{poid}(\text{kg})/\text{taille}^2(\text{m}^2)$] au-delà de **25 kg/m²** dans les pays développés alors que le contraire est vrai dans les pays en voie de développement où les femmes y ont une prévalence plus élevée (20).

D'après les estimations mondiales récentes de l'OMS (21):

- La prévalence de l'obésité a presque triplé au niveau mondial entre 1975 et 2014 (**Figure1**).
- En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes (personnes âgées de 18 ans et plus) étaient en surpoids. Sur ce total, plus de 650 millions étaient obèses.
- Globalement, environ 13% de la population adulte mondiale (11% des hommes et 15% des femmes) étaient obèses, et 39% (39% des hommes et 40% des femmes) étaient en surpoids en 2016.
- En 2017, plus d'un sur huit adultes dans le monde soit plus de 672 millions étaient obèses(22) .
- L'OMS estime que 2 milliards d'humains seront obèses ou en surpoids en 2030 (23).

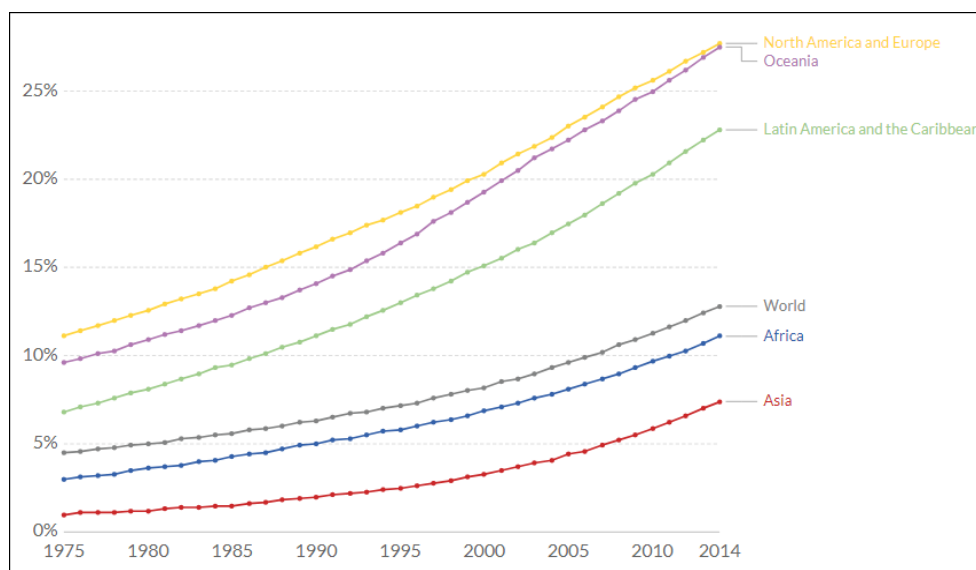


Figure 1 : Prévalence de l'obésité par région chez les adultes (24).

I.2.2. En Algérie

En Algérie comme dans les pays en transition nutritionnelle, le surpoids et l'obésité sont en augmentation(25).

L'enquête TAHINA réalisée en 2007 en collaboration avec INSPA (institut nationale de santé publique Algérienne), a prouvé que plus de 55,9% des personnes âgées de 35-70 ans étaient atteintes de surpoids et 21,24% de l'obésité avec une fréquence plus élevée chez les femmes que chez les hommes (66.52% vs 41.29%) soit une femme sur deux est obèse (26). En 2016, 19,9% des hommes et 34,9% des femmes âgés de plus de 18 ans étaient obèses (**Figure2**) (27, 28).

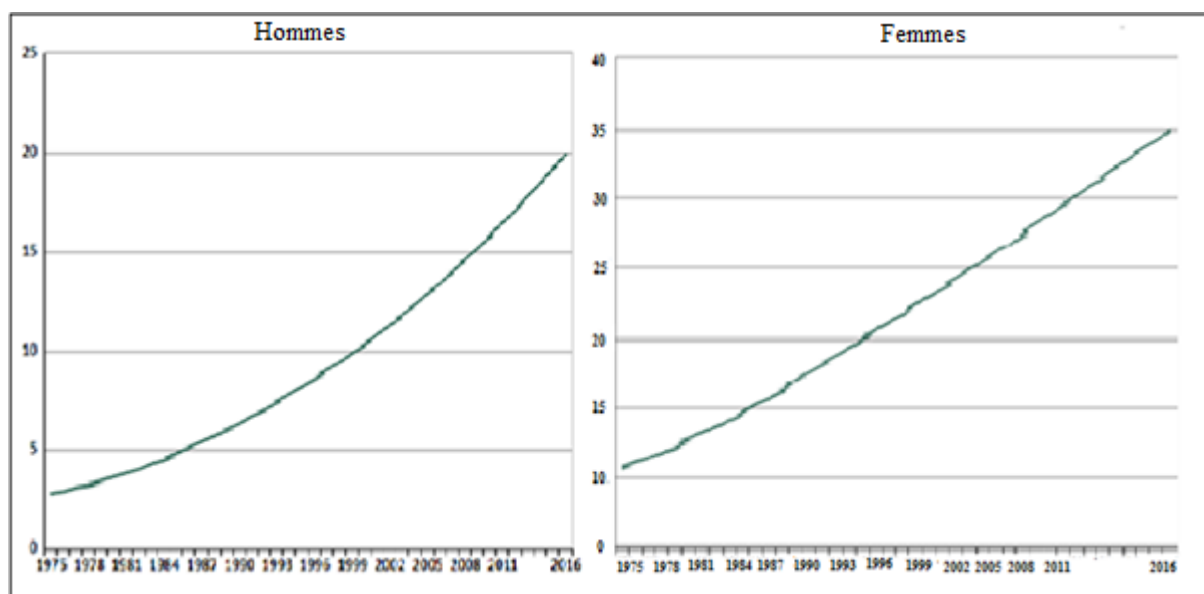


Figure 2 : Prévalence de l'obésité chez les adultes en Algérie (27, 28).

➤ **A Tlemcen**

En 2008, une enquête prospective visant à retracer la prévalence des principaux facteurs de risque de maladies cardiovasculaires était réalisée à Tlemcen sur un échantillon de 1088 sujets (612 femmes et 476 hommes), d'âge ≥ 25 ans. Cette étude indique que 32 % des personnes étaient en surpoids et 19,1 % étaient obèses (29).

Une autre enquête de population était réalisée auprès d'un échantillon représentatif de 864 individus, âgés de 20 ans et plus, résidant dans la commune urbaine de Tlemcen et la commune rurale de Béni Mester. Cette enquête s'est déroulée entre mars 2012 et mai 2013 ; et indique que la prévalence de l'obésité chez les hommes était de 17 et 15% en milieu urbain et rural respectivement, et de 67, 66% chez les femmes en milieu urbain et rural respectivement (30).

I.3. Diagnostic de l'obésité

Le diagnostic positif de l'obésité devrait idéalement reposer sur la mesure de la masse grasse. Les mesures anthropométriques, qui par le biais des informations facilement accessibles comme le poids, la taille, le tour de taille et le tour de hanches sont les plus utilisées par les cliniciens (31).

I.3.1. Indice de masse corporelle (IMC)

L'indice de masse corporelle (ou body mass index BMI en anglais), anciennement appelé indice de Quételet est développé en 1869 par le mathématicien et statisticien social Adolphe Quételet, qui a observé que le poids de l'homme moyen (**en kilogramme**) était proportionnel au carré de sa taille (**en mètre**) : $[IMC(kg/m^2) = Poids/Taille^2]$ (32). L'IMC est universellement accepté pour définir l'obésité chez l'adulte car il est bien corrélé avec la masse grasse (32, 33). Il représente la mesure la plus courante d'adiposité générale et les risques de comorbidités (**Tableau 1**) associés pour les deux sexe (34, 35).

En revanche, l'IMC n'établit pas de distinction entre les tissus adipeux et les muscles (**Figure 3**), ce qui veut dire qu'un athlète très musclé pourrait paraître obèse lors du calcul de son IMC (36).

Tableau 1 : Classification de l'états nutritionnel chez l'adulte en fonction de l'IMC et les risques de comorbidités associés (37).

| Classification | IMC (Kg/m ²) | Risques de comorbidités |
|---------------------------|--------------------------|---|
| Maigreur | <18,5 | Faible, mais autres problèmes cliniques associés. |
| Normalité | 18,5-24,9 | Pas de risques particuliers |
| Surpoids | 25-29,9 | Risque modérément augmenté |
| Obésité | ≥30 | |
| Obésité classe I | 30-34,9 | Risque modéré |
| Obésité classe II | 35-39,9 | Risque sévère |
| Obésité classe III | ≥40 | Risque très sévère |

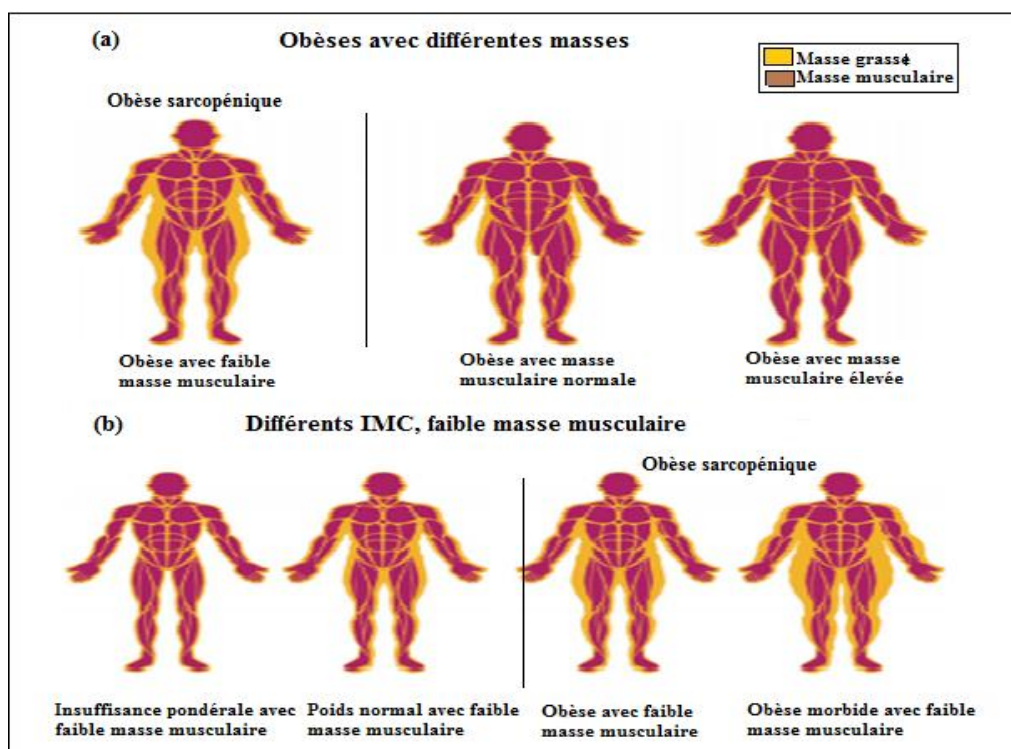


Figure 3 : Composition corporelle dans le continuum du poids corporel. (a) Obèses ($IMC \geq 30$) avec différentes masses musculaires, (b) Différents IMC avec faible masse musculaire (38).

I.3.2. Tour de taille (TT)

Pour calculer le risque de morbidité associée à l'obésité, il est important de connaître à la fois l'IMC et la répartition de la masse grasse. La mesure du périmètre abdominal (tour de taille) est une méthode simple et pratique qui permet d'identifier l'excès de masse grasse abdominale (obésité androïde, abdominale ou centrale), elle fait appel à un simple mètre ruban pour la mesurer. La mesure doit se faire à la fin d'une expiration d'amplitude normale après avoir dégagé l'abdomen de tous vêtements, le patient étant en position debout.

Différents points de repère anatomiques ont été utilisés pour déterminer l'emplacement exact de la mesure du TT dans différentes études cliniques, notamment **1)** le point milieu entre la côte la plus basse et la crête iliaque ; **2)** l'ombilic ; **3)** juste en dessous de la côte la plus basse et **4)** juste au-dessus de la crête iliaque. Le site spécifique utilisé pour mesurer le TT influence la valeur absolue du TT qui est obtenu (39).

Le repère anatomique recommandé par le NIH (National Institutes of Health) est situé au bord supérieur de la crête iliaque, alors que l'OMS préconise une mesure du tour de taille à mi-chemin entre la dernière côte et la crête iliaque (**Figure 4**) (40).

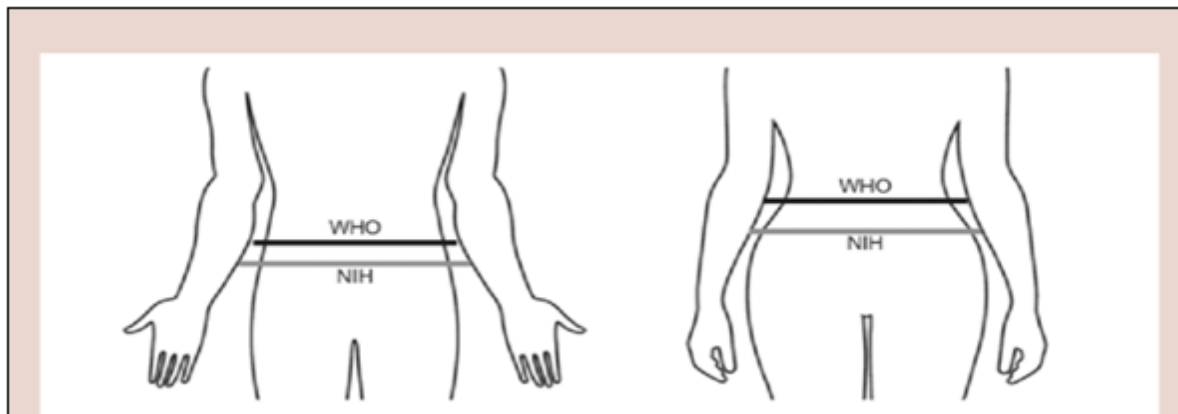


Figure 4 : Sites de mesure du tour de taille pour hommes et femmes basés sur les protocoles de l'OMS et le NIH (41).

Le tour de taille est utilisé comme marqueur de substitution de la masse grasse abdominale (sous cutanée et viscérale) (42), principalement pour le dépistage du syndrome métabolique, dans lequel l'adiposité viscérale est une caractéristique fondamentale (43) (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Périmètre abdominal par sexe et risque de complications métaboliques associé (43).

| Risque de complications métaboliques | Tour de taille (cm) | |
|--------------------------------------|---------------------|--------|
| | Hommes | Femmes |
| Augmenté | ≥94 | ≥80 |
| Sensiblement Augmenté | ≥102 | ≥88 |

I.3.3. Rapport tour de taille/tour de hanche

Ce rapport est également appelé RTH ou WHR (pour Waist/Hip ration en anglais). Comme son nom l'indique, on divise la mesure du tour de taille par la mesure du tour de hanches au point le plus large des fesses (40) pour l'obtenir (44).

$$RTH = \frac{\text{Tour de taille (cm)}}{\text{Tour de hanches (cm)}}$$

Au cours de quelques années, l'idée qu'un rapport tour de taille/tour de hanches élevé ($>1,0$ chez l'homme et $>0,85$ chez la femme) indique une accumulation de graisse au niveau de la ceinture abdominale a été largement acceptée pour prédire les risques cardio-métaboliques liés à cette accumulation (44, 45). Toutefois, des données récentes laissent à penser que le périmètre abdominal seul pourrait constituer un indicateur plus commode de la répartition abdominale de la graisse et des problèmes de santé qui lui sont associés (46).

I.3.4. Pli cutané

Plusieurs études ont souligné qu'il existe des relations modérées à élevées entre les mesures de pli cutané et le pourcentage de graisse corporelle totale (47, 48). **La figure 5** montre un schéma de la mesure d'un pli cutané à l'aide de compas pliés (Adipomètre).

L'adipomètre exerce une pression identique sur les tissus mesurés, quels que soit leur épaisseur. Les sites de mesure habituels sont (**Figure 6**) : pectoral/poitrine, abdominal, tricipital, bicipital, subscapulaire, supra iliaque et quadricipital (mi-cuisse) (49).

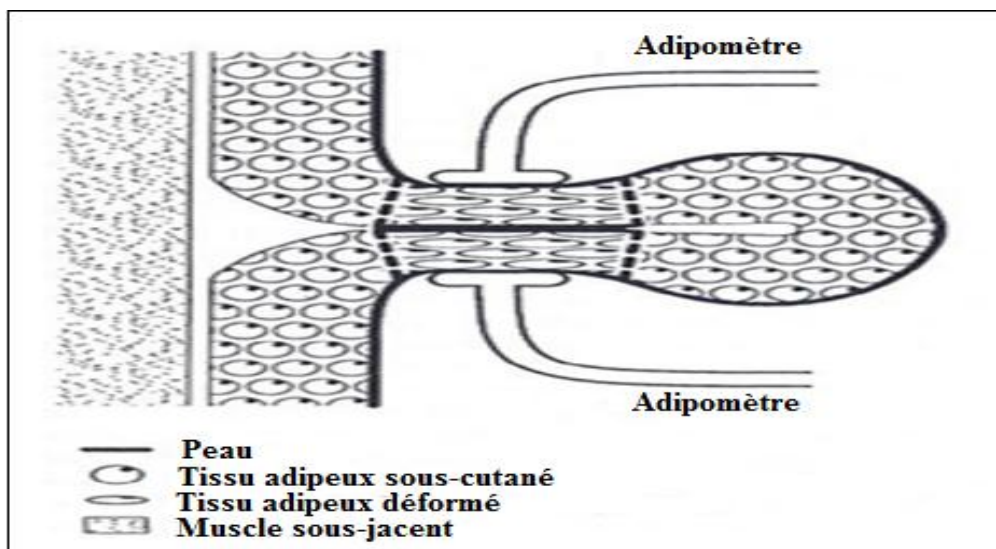


Figure 5 : Coupe schématique d'un pli cutané sur le site de mesure (47).

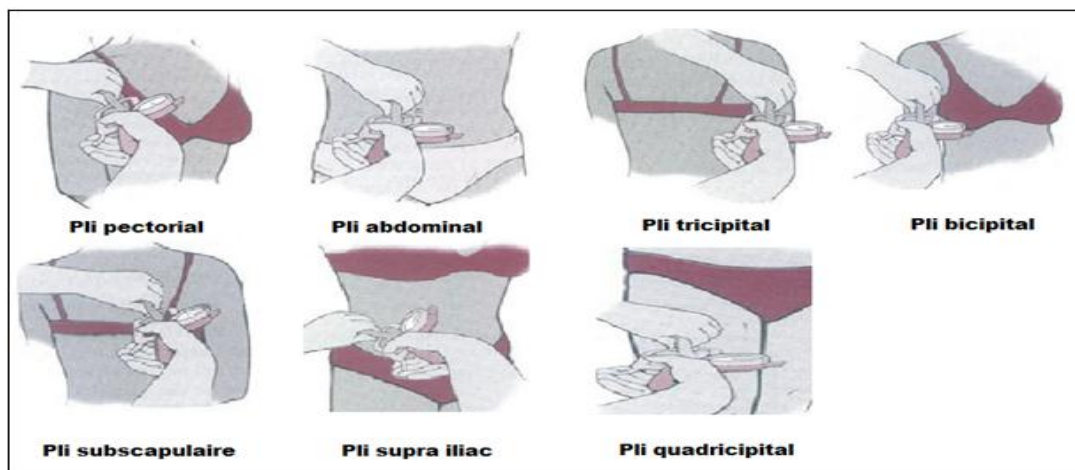


Figure 6 : Sites communs pour la mesure du pli cutané (49).

I.4. Formes cliniques de l'obésité

On distingue classiquement deux types de distribution anatomique de la masse grasse (MG) chez les obèses, donnant lieu à deux formes d'obésité :

I.4.1. Obésité androïde (abdominale)

Dans l'obésité androïde, la MG prédomine dans la partie supérieure du corps : l'abdomen sus-ombilical, le thorax, les épaules, le cou et la nuque. Elle donne une silhouette en forme de pomme (**Figure 7**), elle est prédominante chez les hommes (50).

L'obésité abdominale est caractérisée par un RTH supérieur à 0,80 chez la femme et à 0,95 chez l'homme avec une prédominance du tissu adipeux viscéral (**Figure 8**) sur le tissu adipeux sous-cutané. De ce fait, l'obésité abdominale augmente les risques de diabète, d'hyperlipidémie, d'hypertension artérielle et d'athérosclérose (51).

I.4.2. Obésité gynoïde

Dans l'obésité gynoïde, la MG se localise surtout au niveau inférieur du corps, à savoir : le ventre sous-ombilical, les hanches et des cuisses. Ce type de répartition donne une silhouette en forme de poire (**Figure 7**) et est plus fréquent chez les femmes avec une prédominance du tissu adipeux sous cutané (**Figure 8**)(52).

En dehors des troubles du retour veineux, les complications liés à l'obésité gynoïde semblent être essentiellement mécaniques (arthroses du rachis et des membres inférieurs) (53). Elle peut même protéger contre l'insulino-résistance, la dyslipidémie et les cardiopathies ischémiques (54, 55).

Entre les deux formes extrêmes d'obésité androïde et gynoïde, il existe en fait toute une gamme d'intermédiaires. Lorsque la surcharge pondérale dépasse 30%, les obésités sont souvent mixtes(53).

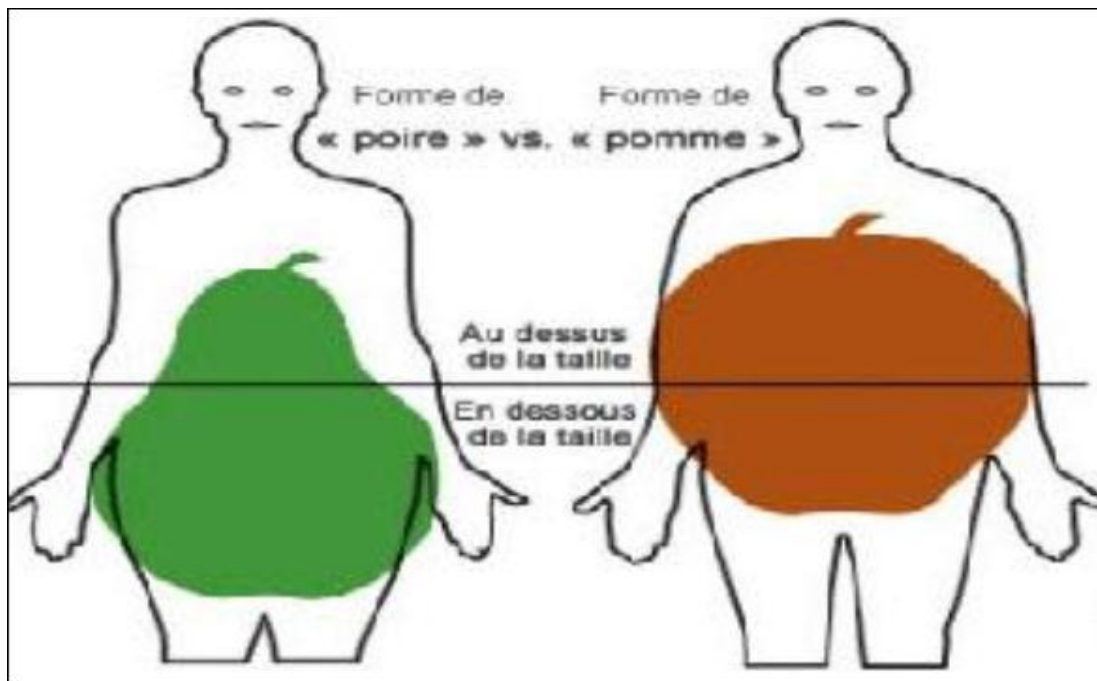


Figure 7 : Schéma représentant les deux formes d'obésité (56).

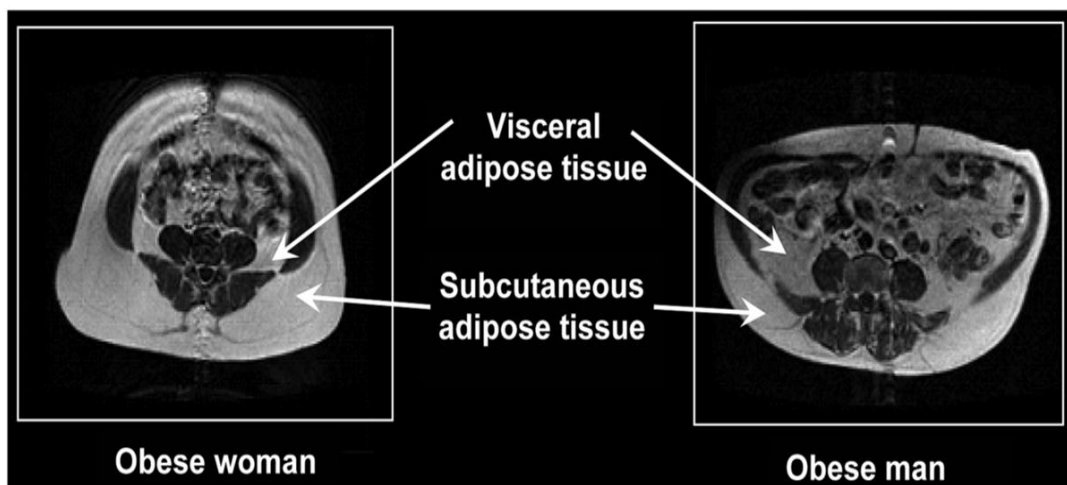


Figure 8 : Répartition du tissu adipeux chez les hommes et les femmes obèses (51).

I.5. Physiologie du tissu adipeux

I.5.1. Origine et composition du tissu adipeux

Les adipocytes sont dérivés de cellules souches mésenchymateuses (CSM) qui peuplent le coussinet adipeux primordial (57-59). On distingue classiquement deux principaux types de tissu adipeux chez l'être humain : le TA blanc (WAT) et le TA brun (BAT) (60-62). On suppose qu'il existe une troisième classe d'adipocytes représentée par les adipocytes beiges (63). Ces deux tissus ont des propriétés biochimiques et fonctionnelles distinctes. Les adipocytes blancs diffèrent des adipocytes bruns par leur forme, leur nombre de gouttelettes lipidiques et de mitochondries (**Figure 9**) (64). Le tissu adipeux blanc représente le principal site de stockage de l'énergie dans l'organisme. Dans le cas d'une surnutrition et/ou d'absence d'activité physique, ce tissu s'accumule et conduit au développement d'une obésité souvent associée à des pathologies métaboliques telles que le diabète de type 2. Le tissu adipeux brun représente un site de thermogénèse et joue un rôle important dans le maintien de la température corporelle chez les nouveau-nés et les personnes exposées au froid (62, 65).

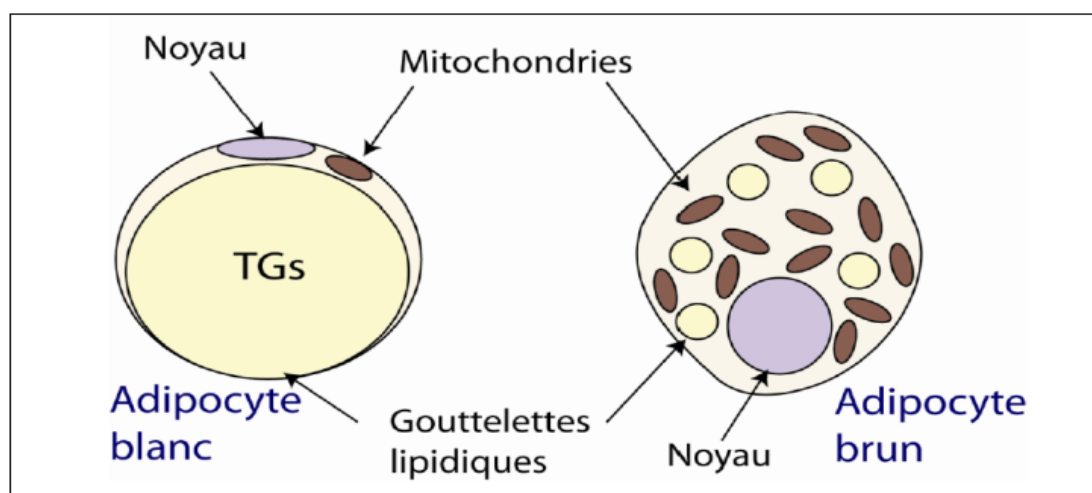


Figure 9 : Structure cellulaire des adipocytes blancs et bruns (64).

Bien que le TA ait été longtemps considéré comme un simple tissu de stockage des lipides, il est maintenant reconnu comme un organe hétérogène et complexe tant au niveau cellulaire, tissulaire qu'au niveau de l'organisme (66). Il est caractérisé par un tissu conjonctif lâche composé principalement de cellules matures remplies de lipides, appelées adipocytes, liés ensemble par des fibres de collagène, principalement du collagène de type IV formant le réseau structurel (67). Cependant, il faut noter qu'un tiers des cellules du TA ne sont pas des adipocytes (**Figure 10**). Les adipocytes représentent généralement 80 à 90% du volume du tissu adipeux,

mais seulement 60 à 70% du nombre de cellules (68). Les autres cellules sont des péricytes, des cellules musculaires lisses, ainsi que diverses cellules immunitaires (macrophages, lymphocytes T, neutrophiles...). Des cellules souches multipotentes, précurseurs d'adipocytes sont également présents et grâce à un accès facile, le potentiel du TA en médecine régénérative a été proposé (69-71).

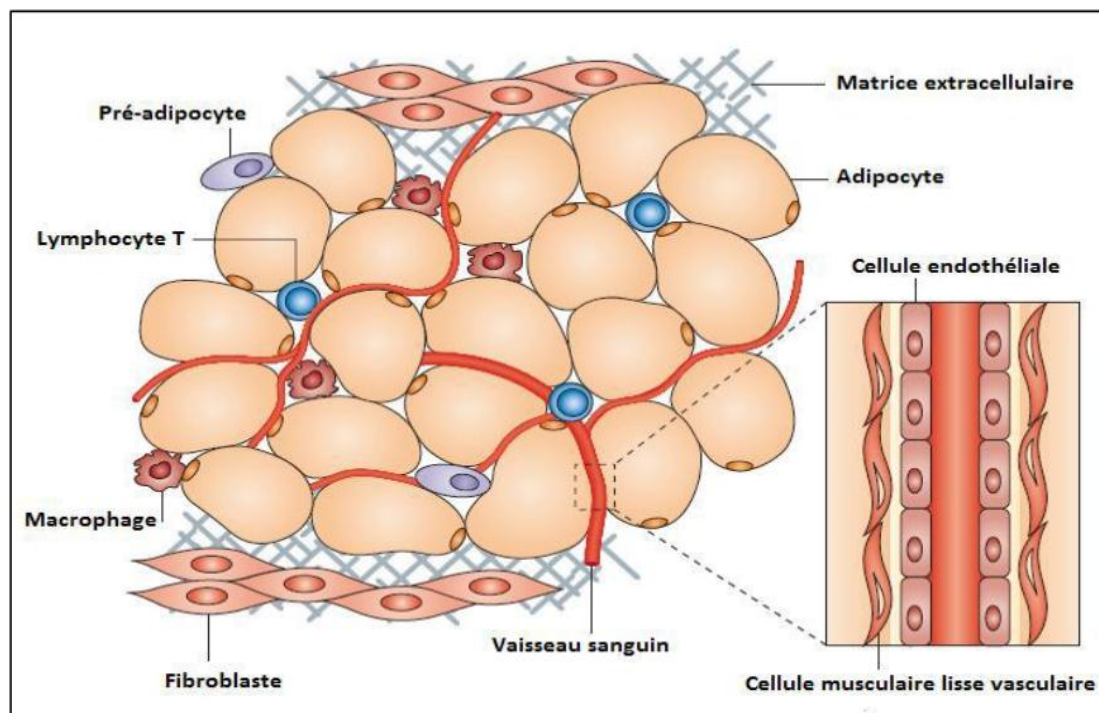


Figure 10 : Composition du tissu adipeux (72).

I.5.2. Distribution du tissu adipeux

Le BAT est limité à un dépôt interscapulaire chez les nourrissons et les adultes exposés chroniquement à l'extrême froid(65), alors que le WAT est distribuée dans tout le corps dans plusieurs dépôts distincts : il y a les TA sous-cutanés (TAS) qui stockent plus de 80% de la graisse corporelle totale dans le corps, et le TA viscérale (TAV) associé aux organes internes dont (73):

- L'omental (accroché à l'estomac).
- Le mésentérique (associé à l'intestin).
- L' épiploïque (le long du côlon) (70).
- Autour des reins (périrénaux).
- Autour des vaisseaux (périvasculaires).

Il existe également de nombreux dépôts adipeux plus petits, tels que les sites intermusculaire et cardiaque(74) (épicaudique / péricardique) représentant qu'une petite partie mais posant un risque cardio-métabolique beaucoup plus grand suite à l'expansion (75).

I.5.3. Développement du tissu adipeux

Au cours du développement embryonnaire, l'expression de quelques gènes oriente une cellule souche pluripotente d'origine mésenchymateuse (CSM) vers le programme de différenciation adipocytaire : ce sont des gènes dits de détermination. Les adipoblastes ainsi prédéterminés et destinés à devenir des adipocytes acquièrent la capacité à s'engager dans la différenciation terminale (acquisition des enzymes de la lipogénèse, de la lipolyse, augmentation de la sensibilité à l'insuline) sous l'influence de certains facteurs et deviennent alors des pré-adipocytes (76).

Sous l'influence de certaines hormones (insuline, corticoïdes, IGF-1), de médiateurs décrets par le tissu adipeux ou de nutriments tels que les acides gras (AG), les pré-adipocytes présentes dans le stroma vasculaire du tissu adipeux, sont capables de différenciation en adipocytes tout au long de la vie (77, 78).

Deux étapes sont essentielles dans le développement et l'accroissement de ce tissu : la phase d'augmentation de la dimension des cellules ou hypertrophie et la phase de multiplication cellulaire ou hyperplasie (76, 79).

I.5.4. Fonctions du tissu adipeux

Le TA a longtemps été considéré comme un simple tissu de stockage énergétique mais est désormais considéré comme un véritable organe endocrinien (80, 81). Ce tissu possède deux fonctions principales au sein de l'organisme. Premièrement, une fonction métabolique jouant un rôle primordial dans le stockage et la libération des lipides (lipogénèse et lipolyse), gérant ainsi les réserves énergétiques de l'organisme selon les besoins et les approvisionnements. Deuxièmement, une fonction endocrine, sécrétant des adipokines (**Figure 11**), qui peuvent agir au niveau local (par voie autocrine ou paracrine) ou systémique, et influencer tous les autres organes impliqués dans la physiologie (SNC, foie, vaisseaux, muscles...) (70, 82, 83).

Les adipokines sont des substances bioactifs synthétisés et sécrétés par le TA (84). Il en existe une cinquantaine mais les plus étudiées sont la leptine, l'adiponectine, la résistine et la

visfatine (85). Ces protéines sont impliquées dans le métabolisme lipidique, la sensibilité à l'insuline, le système immunitaire, l'hémostase vasculaire, la régulation de la pression artérielle et l'angiogenèse, ainsi que dans la régulation du bilan énergétique. De plus, il existe une liste croissante d'adipokines impliquées dans l'inflammation (TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, facteur de croissance transformant- β , facteur de croissance nerveuse) et dans la réponse en phase aiguë (plasminogène activateur-1, haptoglobine, amyloïde sérique A) (86).

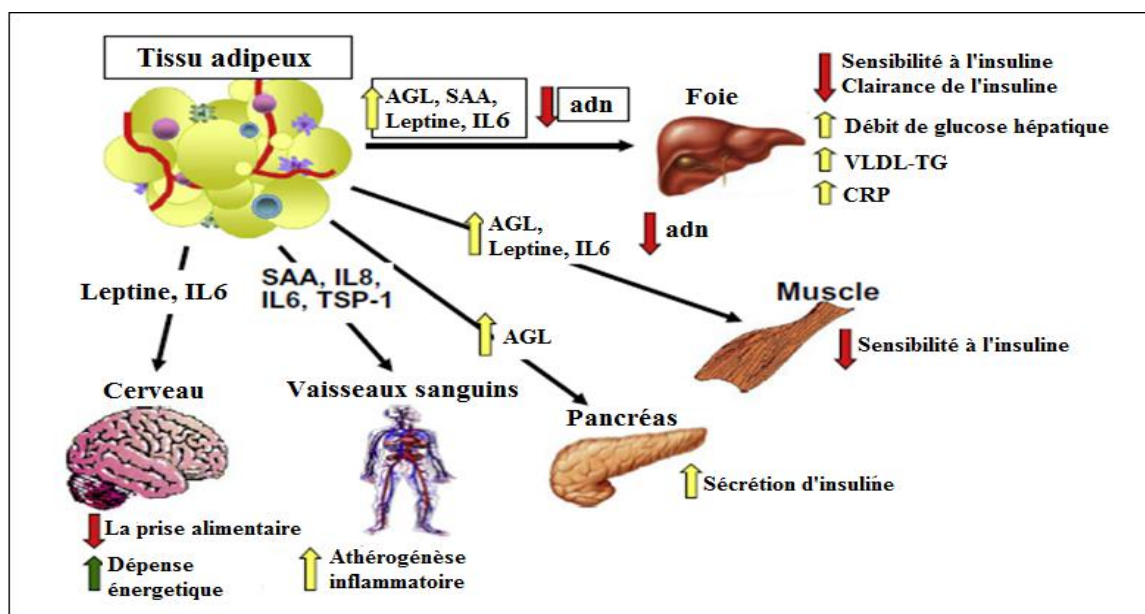


Figure 11 : Principales adipokines sécrétées par le TA et leur influence sur différents organes (70). AGL : acides gras libres, SAA : amyloïde sérique A, IL6 : interleukine 6, IL8 : interleukine 8, TSP-1 : thrombospondine-1, VLDL-TG : very low density lipoproteine-triglicirides, CRP : protéine C réactive, adn : adiponectine.

I.6. Physiopathologie de l'obésité et du tissu adipeux

L'obésité est caractérisée par une évolution chronique (**Figure 12**) avec différentes phases successives : constitution, entretien de l'excès de poids et fluctuations pondérales. Chaque phase correspond à des situations physiopathologiques, cliniques, thérapeutiques radicalement différentes(87).

- **Le stade initial de constitution** : les apports énergétiques globaux sont supérieurs aux dépenses énergétiques. Cliniquement, il y a une augmentation du stock adipeux et une augmentation adaptative de la masse maigre, laissant l'individu passer du poids dit « Normal » à un excès de poids (83).
- **La phase de maintien** : résulte d'un nouvel équilibre énergétique et de modifications des capacités de stockage. Le poids reste constant(87).

- **La phase d'aggravation de la maladie :** aboutit au stade de l'obésité, caractérisé par l'apparition de comorbidités à la fois métaboliques et mécaniques (83, 87).

On peut noter qu'avant même l'initiation de la prise de poids, il existe une phase dite préclinique, allant de la période intra-utérine aux premiers signes de modification de la corpulence. Les facteurs biologiques (épigénétiques, génétiques, développement de la masse grasse) sont ici importants(87).

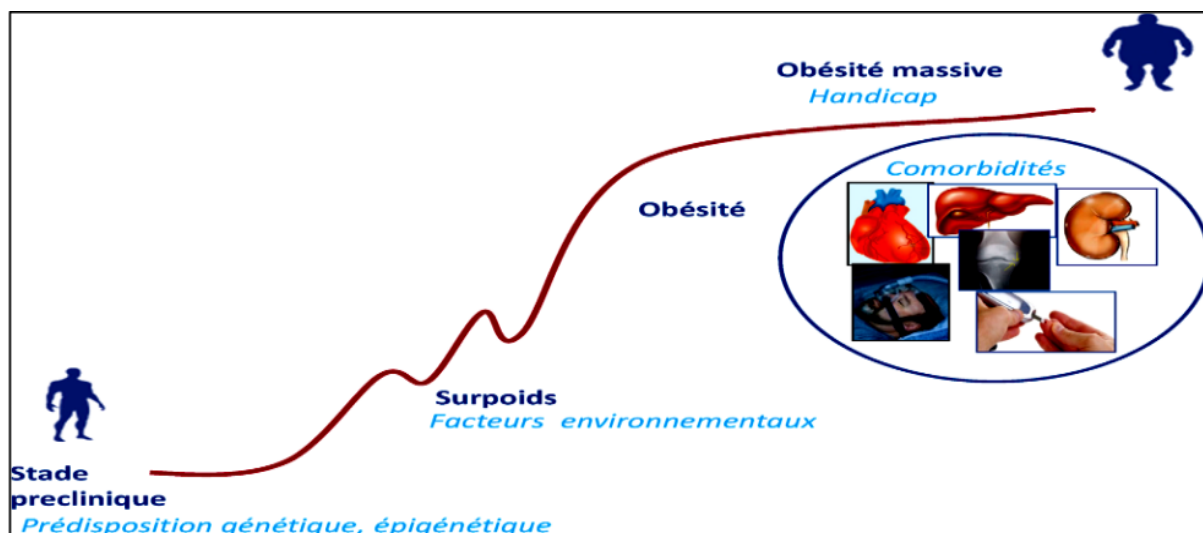


Figure 12 : Evolution de l'obésité (83).

L'augmentation de la masse grasse résulte d'une augmentation de la taille des adipocytes (hypertrophie), puis au-delà d'une certaine taille, l'augmentation des capacités de stockage nécessite une augmentation du nombre de cellules avec recrutement de nouveaux pré-adipocytes (hyperplasie) ; Cette hyperplasie semble irréversible ; Expliquant l'impossibilité du retour au poids antérieur lors de l'amaigrissement, au-delà d'un certains poids(83).

Les adipokines sécrétées par le TA jouent un rôle important dans le surpoids et l'obésité, les plus étudiées pour leurs liens avec l'homéostasie pondérale et la sensibilité à l'insuline restent la leptine et l'adiponectine. La leptine est connue comme une cytokine pro-inflammatoire alors que l'adiponectine a des propriétés anti-inflammatoires et insulino sensibilisatrices. D'autres molécules comme la visfatine, la résistine ou l'omentine, sécrétées par le tissu adipeux viscéral, pourraient soit contribuer à la résistance à l'insuline (résistine, visfatine) ou au contraire faciliter l'action de l'insuline (omentine). Les autres adipokines telles que l'IL-6, le TNF- α et le PAI-1 participent à l'inflammation chronique à bas grade de l'obésité

(88). La dérégulation du métabolisme du TA est caractéristique des individus obèses, mais peut aussi être observée chez des individus de poids normal (79).

I.7. Etiologies de l'obésité

L'obésité est une maladie multifactorielle (**Figure 13**), faisant intervenir des facteurs génétiques jouant un rôle le plus souvent permissif sur le développement de l'obésité, en interaction avec les facteurs environnementaux (14, 89). Son développement témoigne d'une mise en échec du système de régulation de l'homéostasie énergétique par ces facteurs environnementaux et génétiques : il se produit un excès d'apport alimentaire par rapport aux dépenses énergétiques(83).

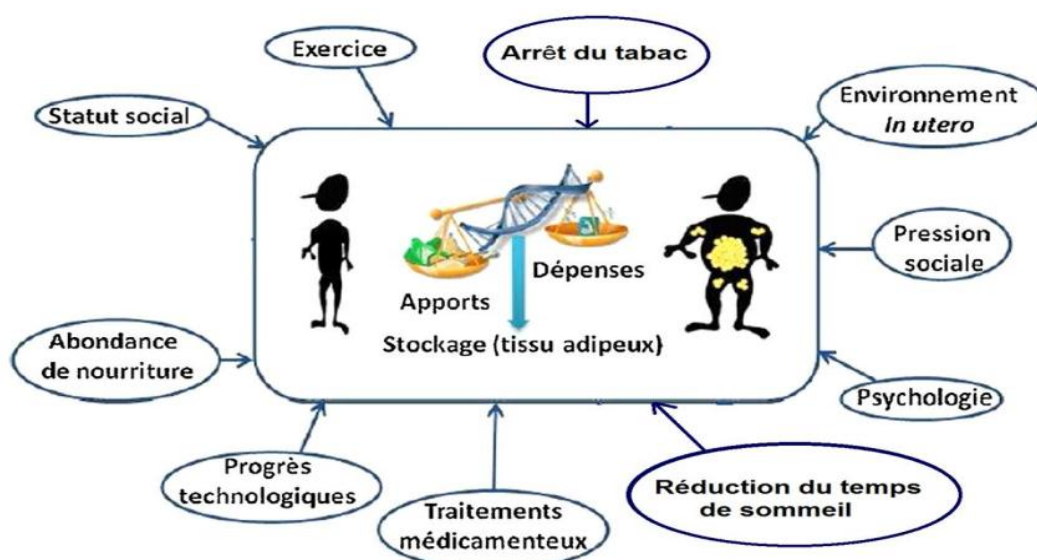


Figure 13 : Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité (83).

I.7.1. Facteurs génétiques

De nombreuses études épidémiologiques réalisées dans plusieurs populations (jumeaux élevés ensemble ou séparés, enfants adoptés, familles nucléaires, etc.) ont montré que 30 à 80% de la variation du poids seraient ainsi déterminés par des facteurs génétiques. Il apparaît probable que plusieurs modes de transmission sont en cause et l'importance accordée aux facteurs génétiques varie. En dehors des syndromes génétiques rares ou obésités syndromiques (syndromes de Prader-Willi ou Bardet-Biedl, etc.), la contribution de l'hérédité à l'obésité est actuellement schématisée de la façon suivante (79, 90) :

❖ Obésité monogénique

Ce sont des situations rares d'obésité sévères où le gène en cause a une influence majeure. Leur diagnostic doit être évoqué devant une obésité sévère avec hyperphagie et évolution du poids très rapide dès les 1er mois de vie, associées à des anomalies endocriniennes (90). Les anomalies génétiques en cause affectent des facteurs intervenants dans la voie de la leptine-mélanocortine qui régule la prise alimentaire : mutations des gènes de la leptine, de son récepteur, de la pro-opiomélanocortine et de la proconvertase 1 (91, 92).

❖ Obésité oligogénique

Ce sont des formes plus fréquentes d'obésité, où des mutations sur un gène ont un effet important mais dont l'expression dépend fortement des facteurs de l'environnement. Les anomalies génétiques en cause sont les mutations du gène MC4R. Les sujets porteurs de la mutation ne sont pas tous obèses, et lorsque l'obésité est présente elle apparaît généralement de façon précoce (sans troubles endocriniens) mais sa sévérité est variable. Cette obésité ne peut être différenciée des autres obésités communes à début précoce que par le biais de dépistage génétique (93).

❖ Obésités polygéniques (ou communes)

C'est la forme la plus commune de l'obésité dans les sociétés modernes. Elles résultent de l'interaction entre plusieurs traits génétiques (Chaque gène, pris individuellement à de faibles effets sur le poids corporel) avec des facteurs environnementaux favorisant la prise de poids (Activité physique basse et une alimentation hypercalorique abondante) (90, 91).

I.7.2. Facteurs épigénétiques

Un environnement péri et postnatal délétère prédispose la descendance à des troubles de poids, par des modifications sur les gènes responsables de la régulation énergétique, dites épigénétiques (94, 95). En particulier, l'obésité maternelle (96, 97), la malnutrition fœtale pendant le 2^{ème} et le 3^{ème} trimestre de la gestation (98), le tabagisme de la mère (99), le diabète gestationnel (100), un poids de naissance élevé (101), la malnutrition pendant les premières années de la vie (94), favorisent l'installation ultérieure de l'obésité chez la descendance.

I.7.3. Facteurs environnementaux

Les causes externes pouvant mener à l'obésité sont nombreuses, et les personnes qui ont des prédispositions héréditaires y sont particulièrement sensibles. Ces causes comprennent l'alimentation, l'activité physique, le statut social et économique et la psychologie (83, 102). Généralement, c'est la combinaison de plusieurs facteurs qui conduit au développement de l'obésité.

I.7.3.1. L'alimentation

I.7.3.1.1. Apports énergétiques

L'énergie contenue dans les aliments est exprimée en kilocalories (kcal) et provient des protéines, des glucides, des lipides et de l'alcool, lesquels sont appelés les macronutriments. Les protéines et glucides fournissent chacun 4 kcal/gramme, les lipides 9 kcal/g et l'alcool fournit aussi 7 kcal/g(103, 104). Les lipides semblent être ceux qui dans l'organisme menacent les systèmes régulateurs du poids puisqu'ils sont très mal régulés (**Tableau 3**), au niveau aussi bien de la consommation que dans la transformation (104, 105). Le caractère hyperlipidique de l'alimentation joue un rôle clef dans le développement de l'obésité(106, 107).

Tableau 3 : Caractéristiques des macronutriments (104).

| Caractéristique | Protéines | Glucides | Lipides |
|--|------------|---------------|----------|
| Rassasiement | Élevé | Intermédiaire | Faible |
| Suppression de la faim | Élevée | Elevée | Faible |
| Valeur énergétiques (Kcal/g) | 4 | 4 | 9 |
| Contribution à l'apport énergétique quotidien | Faible | Faible | Elevée |
| Capacité de stockage dans l'organisme | Faible | Faible | Elevée |
| Voies métaboliques vers un autre compartiment | Oui | Oui | Non |
| Autorégulation (Oxydation en cas d'excès d'apports) | Excellente | Excellente | Mauvaise |

I.7.3.1.2. Excès d'apport énergétique

Un excès d'apport n'a pas besoin d'être massif pour entraîner un bilan énergétique positif. Celui-ci, cumulé sur des années, peut parfaitement rendre compte d'un gain de masse grasse de plusieurs kilogrammes (108). L'augmentation des apports alimentaires peut résulter d'une variété de déterminants : stimuli sensoriels, disponibilité et la palatabilité des aliments, circonstances extérieures, convivialité, habitudes familiales et culturelles, sollicitations professionnelles, troubles du comportement alimentaire, etc (83).

I.7.3.1.3. Troubles de comportement alimentaire (TCA)

Le comportement alimentaire est régulé physiologiquement par des facteurs métaboliques et neuro-hormonaux via des signaux internes (faim, rassasiement). Cependant, cette régulation est sujette à de nombreux perturbateurs psychologiques qui peuvent conduire à un excès de masse grasse et à l'obésité via un excès durable des apports énergétiques (109), par exemple l'hyperphagie boulimique et la noctophagie.

- **L'hyperphagie boulimique « binge eating disorder »** est caractérisée par l'étalement de la consommation alimentaire boulimique dans la journée et le non contrôle, ou presque du poids (110).
- **La noctophagie « night eating syndrome »** qui associe une anorexie matinale avec une hyperphagie nocturne et insomnie (110, 111).

I.7.3.2. Inactivité physique et sédentarité (dépenses énergétiques insuffisantes)

L'exercice physique est un important déterminant des dépenses caloriques et est fondamental pour l'équilibre énergétique (112), sa diminution entraîne un déséquilibre énergétique (décalage entre dépenses et apports énergétiques), ce qui explique l'apparition de l'obésité chez les enfants et les adultes (113-115).

Les personnes physiquement actives consomment plus de calories que les sédentaires sans pour autant gagner une masse grasse ni devenir obèses, alors que les sédentaires en gagnent plus de masse grasse en consomment moins de calories, à cause de la très faible dépense énergétique. L'inactivité physique tient partiellement à l'inaction pendant les loisirs, le recours accru aux modes de transport passif et à la sédentarité sur le lieu de travail et à la maison (passer son temps à regarder la télévision, jouer aux jeux vidéo, lire, etc.)(116, 117).

I.7.4. Facteurs socioculturels et économiques

La prévalence et l'incidence des obésités sont étroitement associées aux déterminants socioculturels et économiques (108). Dans les pays en voie de développement, le statut socio-économique élevé favorise le surpoids et l'obésité, contrairement à ce que l'on observe dans les pays développés, où l'obésité est plutôt associée à un statut socio-économique faible (118, 119). De plus, il existe une relation inverse entre le niveau d'éducation et la prévalence de l'obésité (118, 120, 121).

I.7.5. Facteurs psychologiques

Le comportement alimentaire est largement dépendant des facteurs psychologiques. L'anxiété et/ou la dépression sont à l'origine de comportements impulsifs qui augmentent la prise calorique quotidienne (89). De même, chez certaines populations, les événements stressants peuvent stimuler la prise alimentaire aboutissant à un gain du poids (119).

I.7.6. Autres facteurs

I.7.6.1. Arrêt du tabac

Les fumeurs prennent généralement du poids lorsqu'ils arrêtent de fumer (122). Le gain de poids associé à l'abandon du tabac est en grande partie dû à un apport énergétique accru (prises alimentaires compensatoires) et à une réduction des dépenses énergétiques (123). Divers rapports ont été rapportés sur l'ampleur de ce gain de poids, on considère que, chez les personnes qui arrêtent de fumer de leur propre initiative, les hommes gagnent en moyenne 2,8 kg, les femmes 3,8 kg et plus de 10% des personnes gagnent 13 kg ou plus pendant 12 mois ou plus (124). Cette prise de poids est due à une augmentation de l'appétit induit par une suppression de la stimulation sympathique de la nicotine (la nicotine a un effet coupe-faim) (125).

I.7.6.2. Alcool

L'alcool favorise l'obésité abdominale, en particulier lorsqu'il est associé à la sédentarité et à une consommation élevée en lipides (126). L'ingestion d'alcool réduit le vidage gastrique et l'oxydation des lipides et favorise donc leur stockage (127).

I.7.6.3. Médicaments

La prise de poids figure parmi les effets indésirables possibles des médicaments, citée dans les RCP de nombreux traitements de médecine courante. Elle se dessine principalement sous forme d'une augmentation de la masse grasse ou d'une rétention d'eau (128). **Le tableau 4** présente certains médicaments qui peuvent induire une prise de poids iatrogène.

Tableau 4 : Médicaments pouvant provoquer une prise de poids (128, 129).

| Classe thérapeutique | Mécanisme de gain de poids |
|--|---|
| Antipsychotiques | <ul style="list-style-type: none"> - Blocage des systèmes aminergiques et neuropeptidiques impliqués dans la régulation des prises alimentaires. - Un effet sédatif qui tend à diminuer les dépenses énergétiques. -Sécheresse buccale qui favorise la prise des liquides. |
| Antidiabétiques (sulfamides hypoglycémiants, glinides, insulines) | <ul style="list-style-type: none"> - Sécrétion d'insuline : augmentation de la masse grasse. - Induction d'hypoglycémies qui favorise les prises alimentaires compensatrices. |
| Antihistaminiques | <ul style="list-style-type: none"> - Effet orexigène direct. - Effet sédatif qui diminue la dépense énergétique. |
| AINS et coxibs | <ul style="list-style-type: none"> - Rétention hydrosodée. |
| Corticoïdes | <ul style="list-style-type: none"> - Stimulation de l'appétit, rétention sodée. |

AINS : Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens

I.8. Conséquences de l'obésité

La mortalité liée à la surcharge pondérale augmente d'autant plus que l'obésité survient plus tôt dans la vie adulte. L'obésité est significativement associée à l'hypertension artérielle, au diabète, aux hyperlipidémies, à l'insuffisance coronaire, cardiaque et respiratoire, à la lithiase biliaire, à la pathologie ostéoarticulaire et à certains cancers (108).

I.8.1. Conséquences métaboliques

I.8.1.1. Diabète type 2

L'excès de MG est le plus grand facteur de risque de diabète de type 2. En effet, 75% des patients diabétiques de type 2 sont obèses. Pour une valeur de BMI supérieure ou égale à 30 comparée à un BMI < 30, le risque de diabète de type 2 est multiplié par 10 chez la femme et 8 chez l'homme. Sont également facteurs de risque de diabète de type 2, le gain de poids à l'âge adulte, l'adiposité abdominale, la durée de l'obésité, l'âge et les antécédents familiaux de diabète de type 2 (108, 130, 131).

L'obésité et le DT2 ont de nombreux déterminants en commun, parmi lesquels la susceptibilité génétique, l'excès d'apport énergétique, la sédentarité, l'insulino-résistance et l'inflammation de bas grade (130, 131).

I.8.1.2. Dyslipidémie

La dyslipidémie primaire liée à l'obésité consiste en une augmentation des triglycérides (TG) et des AGL, une diminution du C-HDL associé à un dysfonctionnement des HDL et une C-LDL normale ou légèrement accrue avec une augmentation du LDL dense et petit. Les concentrations plasmatiques de l'apolipoprotéine B sont également souvent augmentées, en partie à cause de la surproduction hépatique de lipoprotéines contenant de l'apo B (132, 133).

La dyslipidémie associée à l'obésité joue sans aucun doute un rôle majeur dans le développement de l'athérosclérose et des MCV chez les individus obèses (134).

I.8.1.3. Syndrome métabolique (SM)

Le syndrome métabolique dont l'un des éléments constitutifs essentiels est l'obésité viscérale, est particulièrement fréquent. Il regroupe un ensemble d'anomalies (dyslipidémie, intolérance au glucose et hypertension artérielle) exposant à un risque cardiovasculaire élevé (131).

Il existe à l'heure actuelle deux définitions principales du SM (**Tableau 5**), celle de l'OMS (publiée en 1998 puis amendée en 1999) et celle du NCEP-ATPIII publiée en 2001(135). En pratique clinique, la définition américaine est la plus utilisée (136, 137).

Il existe une relation linéaire positive entre l'IMC et le taux de triglycérides, et une relation inverse avec le taux de HDL cholestérol. Cela indique que l'excès de poids est un facteur favorisant des composants du SM (138).

Tableau 5 : Critères et seuils de diagnostic du syndrome métabolique (selon l'OMS et le NCEP ATP III) (137).

| | OMS (1999) | NCEP ATP III (2001) |
|--------------------------------------|---|--|
| Facteurs de risque | Critères de diagnostic | |
| | Anomalies de la régulation du glucose (glycémie à jeun, intolérance au glucose ou diabète) et/ou Insulino-résistance associée à au moins deux des facteurs de risque suivants | Au moins 3 des facteurs de risque suivants |
| Hypertension | 140/90 mmHg ou Traitement antihypertenseur | 130/85 mmHg ou Traitement antihypertenseur |
| Dyslipidémie | TG \geq 1,5 g/l et/ou HDL-C $<$ 0,35 g/l (Hommes), $<$ 0,39 g/l (Femmes) | TG \geq 1,5 g/l HDL-C $<$ 0,4 g/l (Hommes), $<$ 0,5 g/l (Femmes) |
| Obésité viscérale ou centrale | Rapport tour de taille/tour de hanche $>$ 0,9 (Hommes), $>$ 0,85 (Femmes) et/ou IMC $>$ 30 kg/m ² | Tour de taille $>$ 102 cm (Hommes), $>$ 88 cm (Femmes) |
| Autres | Vitesse excrétion albumine urinaire \geq 20 μ g/min ou Rapport albumine/créatinine \geq 30 mg/g | Glycémie à jeun \geq 1,1 g/l |

I.8.2. Conséquences cardiovasculaires

Les effets de l'obésité sur la fonction cardiaque sont multiples et complexes. Chez les sujets obèses, en particulier, chez le sujet jeune, la prévalence de l'HTA est plus élevée que chez les sujets minces. L'effet du poids se manifeste pour des surcharges pondérales modérées et est considérablement accru en cas d'obésité à distribution abdominale (108). Les tensions systolique et diastolique augmentent toutes deux avec l'IMC (139, 140). En revanche, la physiopathologie de l'HTA chez le sujet obèse est complexe. Ces derniers ont un débit

cardiaque et un volume d'éjection systolique augmenté et significativement plus élevé que chez les sujets hypertendus de poids normal(141).

De plus, le surpoids est un facteur de risque coronarien indépendant dans la majorité des études, surtout chez l'homme jeune. Le risque de coronaropathie est d'autant plus grand que l'obésité est associée au diabète, à une dyslipidémie et/ou à une hypertension artérielle. Chez le sujet obèse, l'insuffisance cardiaque gauche peut être secondaire à l'insuffisance coronarienne et à l'hypertension artérielle, mais certaines données suggèrent un rôle direct de l'inflation adipeuse. Le problème clinique le plus préoccupant est celui du risque accru des thromboses veineuses profondes, dont l'obésité constitue un obstacle au diagnostic (108).

I.8.3. Conséquences respiratoires

Les principales complications sont le syndrome d'hypoventilation alvéolaire, le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et l'hypertension artérielle pulmonaire. La prévalence du SAS chez l'obèse pourrait dépasser 40% dans les cas d'obésité massive (142). C'est la complication respiratoire essentielle de l'obésité, du fait de sa fréquence et sa gravité (143), il s'agit dans la très grande majorité des cas d'apnée obstructives, liée à une occlusion des voies aérienne pendant le sommeil (118). Le SAS peut être responsable d'hypertension artérielle systémique, d'hypertension artérielle pulmonaire, et de troubles du rythme cardiaque avec risque de mort subite(142).

I.8.4. Conséquences digestives

Les complications digestives de la surcharge pondérale ont longtemps été méconnues par rapport aux autres. Pourtant, l'obésité peut avoir des conséquences importantes aussi bien sur le tube digestive que sur le foie ou les vois biliaires (118).

❖ Le reflux gastro-œsophagien (RGO)

Il est deux fois plus fréquent au cours de l'obésité et contribue à expliquer le surrisque d'adénocarcinome œsophagien observé chez les sujets obèses (131).

❖ Stéatose hépatique

La stéatohépatite, l'une des complications parmi les plus méconnues et les plus sous-estimées de l'obésité, du syndrome métabolique et du diabète de type 2, elle se singularise par

rapport à la stéatose commune par une infiltration inflammatoire et par une évolution fibrosante indépendante de la consommation d'alcool, pouvant conduire à une authentique cirrhose et partant à un hépatocarcinome (131).

❖ La lithiase biliaire

L'obésité est un facteur lithogène reconnu, en particulier chez la femme. Ce facteur est indépendant de l'âge. Ainsi la prévalence de la lithiase vésiculaire augmente nettement avec l'IMC chez la femme alors que l'augmentation est moins nette chez l'homme. L'incidence annuelle de la lithiase biliaire silencieuse est multipliée par 7 chez la femme obèse (144-146).

I.8.5. Conséquences rénales

L'obésité massive peut être associée à des anomalies néphrologiques : protéinurie, voire syndrome néphrotique. La fréquence, la nature, la physiopathologie des atteintes glomérulaires associées à certaines obésités reste mal connue. Une microalbuminurie peut s'observer chez l'obèse en l'absence de diabète (147, 148).

L'insuffisance rénale fait partie de la liste des pathologies associées à l'obésité comme le démontrent nombreuses études épidémiologiques. Il s'agit de gloméruloscléroses segmentaires et focales ou de glomérulomégalie isolée dont la prévalence augmente d'un facteur 10 en cas d'obésité massive ou d'obésité centrale (149).

L'obésité est aussi un facteur aggravant d'autres types de néphropathies comme la néphropathie à IgA (maladie de Berger) dont la progression vers l'insuffisance rénale chronique est plus rapide(150). Les mécanismes en cause sont encore imparfaitement élucidés. Mais il n'est pas exclu que l'obésité ait un effet direct par l'intermédiaire de la sécrétion d'adipokines (131).

I.8.6. Conséquences ostéoarticulaires

L'obésité est la première cause d'arthrose du genou chez la femme, et la deuxième chez l'homme, après les traumatismes du genou. Elle est aussi un facteur favorisant l'ostéonécrose de la tête fémorale chez l'homme (108, 151).

Des troubles variés de la statique vertébrale sont à l'origine de dorsalgies, de lombalgies et de sciatiques. Ces complications mécaniques, sources de sédentarité et d'impotence, contribuent à entretenir l'obésité, en limitant les possibilités d'exercice physique (108).

Une corrélation significative entre hyperuricémie (goutte) et obésité a été démontré, chez les deux sexes, plus particulièrement à partir de 35 ans. Un rapport taille/ hanche élevé serait un facteur de risque de goutte chez la femme (152).

I.8.7. Conséquences cancérologiques

D'après les données de l'OMS, la fréquence des cancers est plus de dix fois supérieure dans les pays développés et est corrélée aux apports énergétiques, à la sédentarité et à l'IMC (153). Une augmentation de la corpulence de 5 kg/m² entraîne une augmentation du RR des cancers de l'œsophage, des voies biliaires, des reins, du sein, de l'endomètre chez les femmes et des cancers du côlon, du rein et de la thyroïde chez l'homme. D'autres cancers (de l'ovaire, du pancréas et du foie) seraient également favorisés par l'obésité (154). Les mécanismes expliquant les relations entre obésité et risque de cancer sont multiples et celle du dysfonctionnement du tissu adipeux (**Figure 14**) est la plus décrite et la plus communément acceptée, elle comprend, à des degrés divers selon les types de cancer plusieurs mécanismes : insulino-résistance, inflammation chronique et production de stéroïdes sexuels (155, 156).

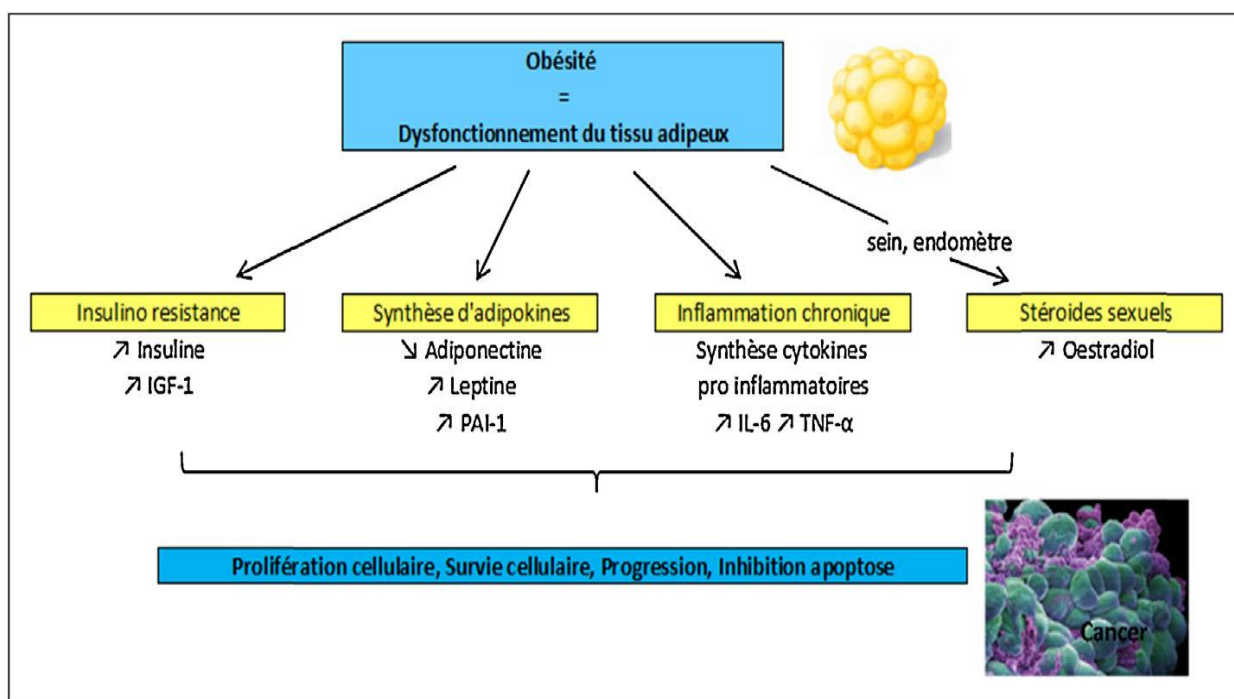


Figure 14 : Schéma du dysfonctionnement adipeux (155, 156).

I.8.8. Conséquences sur l'activité reproductive

L'obésité est présente chez 30 à 70% des femmes atteintes de syndrome des ovaires polykystiques (SOPK), et sa présence modifie de manière significative l'expression clinique et biologique du syndrome (157).

D'autres complications liés à la reproduction peuvent être observées chez la femme comme l'hypofertilité spontanée, l'altération des résultats d'assistance médicale à la procréation (AMP), le risque accru d'avortement spontané et de malformation congénitale, la difficultés du dépistage anténatal par l'échographie, les complications obstétricales, diminution de l'indice de Pearl des méthodes contraceptives (158).

Chez l'homme, l'obésité massive peut être responsable d'un hypogonadisme lié à la production excessive d'œstrogènes par les adipocytes et conduire à une hypofertilité(159). L'obésité androïde est plus particulièrement corrélée à cette dernière, vraisemblablement en rapport avec un SM (160). Des anomalies du spermogramme et des troubles de la fonction érectile ont aussi été observés (158, 161).

I.8.9. Conséquences psychosociales

Le poids corporel a une influence majeure sur la perception du soi et des autres. La stigmatisation et la discrimination en raison de l'obésité sont répandues et s'établissent tôt dans l'enfance et risquent de renforcer les troubles du comportement alimentaire existants (162). L'obésité affecte négativement les domaines clés de la vie, notamment l'éducation, l'emploi, les soins de santé et les interactions sociales, en particulier chez les femmes. Le bien-être psychologique peut également être endommagé, avec des risques accrus de dépression, d'estime de soi médiocre et de dégradation de la qualité de vie (55, 118).

I.9. Prise en charge de l'obésité

I.9.1. Les objectifs de la prise en charge

La prise en charge de l'obésité comporte, selon l'OMS, 4 objectifs d'importance décroissante (163) :

- Prévenir la prise de poids.
- Favoriser le maintien d'un poids stable.

- Prendre en charge la morbidité associée à l'obésité.
- Favoriser la perte de poids.

Il est donc primordial de ne pas se focaliser uniquement sur le nombre de kilogrammes à perdre. Toutes ces stratégies sont interdépendantes, de sorte qu'une prise en charge véritablement efficace doit faire appel à l'ensemble d'entre elles de façon coordonnée et dans toutes sortes de situations (163, 164).

I.9.1.1. Prévenir la prise de poids

Les actions de prévention peuvent être classées selon le niveau d'intervention (**Figure15**). On distingue ainsi habituellement trois niveaux (108):

- **La prévention universelle** : ou à large échelle, vise la population ou la communauté dans son ensemble.
- **La prévention sélective** : s'adresse aux groupes à risque élevé de prise de poids.
- **La prévention ciblée** : s'intéresse aux sujets présentant déjà une surcharge pondérale ou un risque élevé de comorbidités.

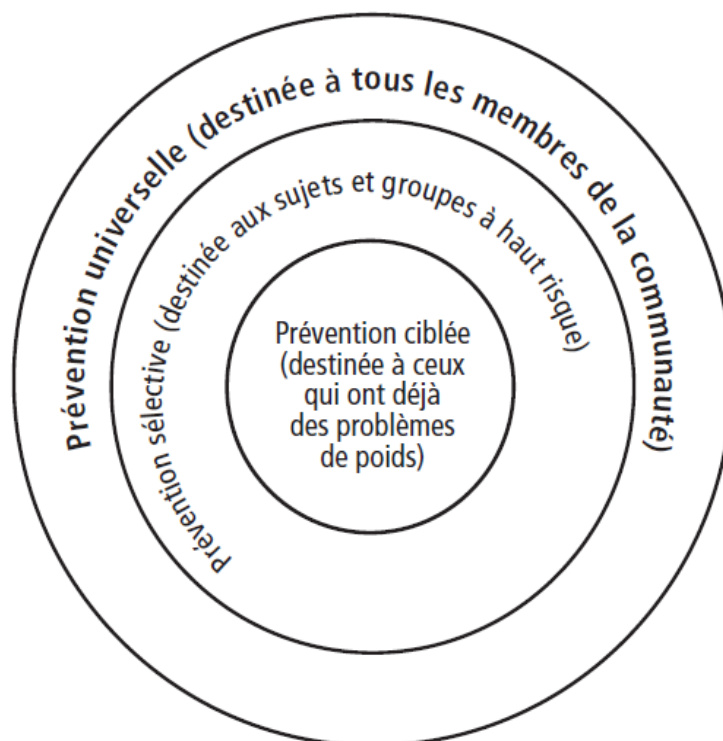


Figure 15 : Niveaux des actions de prévention de l'obésité (108).

I.9.1.2. Favoriser le maintien d'un poids stable

La stabilisation du poids à long terme ne s'applique pas seulement à ceux qui ont récemment perdu du poids, mais constitue également un élément important de tous les programmes de prise en charge du poids (165). Malheureusement, le maintien de la perte de poids à long terme s'avère être une tâche difficile pour de nombreux patients (166).

I.9.1.3. Prendre en charge la morbidité associée à l'obésité

La prise en charge des comorbidités est un des objectifs prioritaires. Le contrôle d'un diabète, de l'hypertension et des autres facteurs de risque vasculaire, le soulagement des douleurs arthrosiques et le traitement du SAS ne doivent pas être négligés au profit de la seule réduction pondérale, qui n'est pas toujours suffisamment efficace en elle-même (167).

I.9.1.4. Favorise la perte de poids

Une perte pondérale de 5 à 15 % par rapport au poids initial est à la fois réaliste et suffisante [SIGN 1996 (168) ; NIH, 1998 (169); WHO, 1998 (170)] (**Tableau 6**). Toutefois, une baisse plus importante peut être souhaitable en cas d'obésité massive ou lorsque la gravité des comorbidités l'impose (171).

Tableau 6 : Bénéfices théoriques d'une perte de poids de 10 Kg (168).

| Paramètres | Evaluation de l'effet |
|-----------------------------|---|
| Mortalité | ↓ de plus de 20% de la mortalité totale. ↓ de plus de 30% de la mortalité liée au diabète. |
| Pression artérielle | ↓ de 10 mmHg de la pression artérielle systolique. ↓ de 20 mmHg de la pression artérielle diastolique. |
| Diabète type 2 | ↓ de 50% de la glycémie à jeun. |
| Lipides plasmatiques | ↓ de 15% du cholestérol-LDL. ↓ de 30% des TG. ↑ de 8% du cholestérol-HDL. |

I.9.2. Moyens thérapeutiques de la prise en charge de l'obésité

I.9.2.1. L'activité physique

La mise en place d'un programme structuré d'activité physique modérée, mais régulière et permanente, apparaît comme la pierre angulaire du traitement. C'est une des clés du succès et de la prévention de la rechute pondérale à long terme (118).

L'activité physique a de multiples effets bénéfiques : conservation de la masse maigre, augmentation de la mobilisation et de l'oxydation des lipides issus en particulier du tissu adipeux viscéral, amélioration du contrôle de l'appétit, effets métaboliques favorables sur la sensibilité à l'insuline, le contrôle glycémique et sur le profil lipidique plasmatique (164, 172).

L'activité physique peut avoir aussi des effets positifs sur le plan psychologique en améliorant l'humeur, la sensation de bien-être et l'estime de soi (173).

I.9.2.2. La Diététique

Le conseil nutritionnel reste un des piliers du traitement de l'obésité. Il doit être individualisé et réaliste car l'objectif est le long terme. Les recommandations diététiques visent principalement à restructurer les prises alimentaires, à réduire la densité calorique et à éviter les effets secondaires de la restriction. Et Plutôt que de procéder à une comptabilité calorique, il importe avant tout d'évaluer la densité calorique des aliments consommés, les désordres du comportement alimentaire, les capacités du sujet à évaluer ses apports quotidiens, les circonstances déclenchantes des prises alimentaires (humeur, environnement, stress), le contexte nutritionnel : usages familiaux, socioculturels (118, 174). Il n'existe pas de prescription diététique « standard », pas de régime miracle.

I.9.2.3. Le soutien psychologique et comportemental

Les déterminants psychologiques occupent une place de premier ordre dans bon nombre de cas. Il importe d'évaluer au cas par cas les facteurs impliqués dans le déclenchement ou l'entretien d'une obésité et ceux qui en sont la conséquence. On s'attachera à préciser la personnalité du patient, la présence d'une dépression et la tendance à « compenser » par le comportement alimentaire, la fonction des troubles alimentaires, le retentissement psychologique de l'obésité et des régimes (174).

Les approches cognitivo-comportementales, sont utiles pour mieux comprendre les déterminants du comportement alimentaire et pour aider le sujet à modifier éventuellement les conduites inappropriées (171). Le carnet d'auto-observation permet de les repérer ainsi que leurs conséquences émotionnelles ou cognitives et d'appréhender au mieux les éventuelles rechutes (171, 175). Cette thérapie n'est en général efficace qu'à court terme et lorsque l'obésité est peu sévère. Utilisée seule, cette méthode n'entraîne qu'une perte pondérale modeste, avec des effets à long terme moins nets (176). En revanche, son association à un régime alimentaire facilite la perte de poids, au moins tant que ce traitement est maintenu (175, 177).

I.9.2.4. Le traitement pharmacologique

Outre les mesures hygiéno-diététiques, diverses approches pharmacologiques ont été proposées pour favoriser l'amaigrissement. Ces médicaments peuvent agir au niveau centrale en freinant l'appétit (médicaments dits anorexigènes), ou au niveau périphérique en limitant l'absorption intestinale des graisses (Orlistat) et/ou en augmentant les dépenses énergétiques (178).

La plupart des médicaments qui ont été développés agissent sur le cerveau en modifiant l'activité aminergique (dopamine, noradrénaline et/ou sérotonine). À ce titre, ils sont cependant susceptibles d'exercer des effets secondaires cardiovasculaires propres (**Tableau 7**), dont certains se sont révélés dangereux (179).

Tableau 7 : Risques cardiovasculaires attribués à différents médicaments de l'obésité (180).

| Médicaments | Mécanisme d'action | Effets indésirables |
|--------------------------|---|--|
| Amphétaminiques | Actions multiples sur la noradrénaline et la dopamine | Hypertension artérielle, angor, troubles de rythme cardiaque |
| (Dex)fenfluramine | Libération de sérotonine + activité agoniste 5-HT _{2B} (norfenfluramine) | HAP Valvulopathies cardiaques |
| Benfluorex | Libération de sérotonine + activité agoniste 5-HT _{2B} (norfenfluramine) | HAP Valvulopathies cardiaques |
| Sibutramine | Inhibition de la recapture neuronale de la sérotonine et de la noradrénaline | Tachycardie, hypertension artérielle Accidents cardiovasculaires* |

5-HT_{2B} : 5-Hydroxytryptamine receptor 2 B

L'Orlistat est le seul agent anti-obésité à action périphérique (il n'est pas absorbé), actuellement disponible sur le marché français (181). Grâce à son effet spécifique d'inhibition des lipases intestinales, il n'exerce aucun effet délétère, ni central, ni cardiaque (182). Ce médicament a montré sa capacité à induire et maintenir une perte de poids chez le sujet obèse (183), et à améliorer certains facteurs de risque cardiovasculaire, dont l'hypercholestérolémie (184). L'Orlistat est indiqué dans le traitement de l'obésité ou du surpoids ($\text{IMC} \geq 28 \text{ kg/m}^2$) associé à des facteurs de risque, en association à une alimentation hypocalorique. Le traitement par ce médicament ne doit être entrepris que si un régime hypocalorique seul a précédemment permis une perte de poids d'au minimum 2,5 kg en 4 semaines consécutives. Il doit être stoppé après 12 semaines si les patients n'ont pas perdu au moins 5 % du poids initial mesuré à l'instauration du traitement (181).

I.9.2.5. Le traitement chirurgical

La chirurgie bariatrique est présente comme le traitement de dernier recours de l'obésité par la Haute Autorité de Santé (HAS) (185). La chirurgie doit être envisagée chez les patients avec un IMC de plus de 40 kg/m^2 , mais aussi chez ceux avec un IMC dépassant 35 kg/m^2 qui ont échoué lors d'autres tentatives de réduction de poids et qui souffrent de complications comme l'apnée du sommeil, une insuffisance cardiaque, un diabète non contrôlé ou une stase veineuse grave (186).

Les principales techniques utilisées sont : la gastrectomie en manchon ou sleeve gastrectomy (restriction par réduction du volume de l'estomac), le by-pass (restriction et malabsorption par réduction de la taille du tube digestif) et l'anneau gastrique (restriction par diminution du volume de l'estomac et ralentissement du passage des aliments par pose d'un anneau à la partie supérieure) (185). Ces modifications de l'appareil digestif permettent une diminution de l'absorption des nutriments provenant de l'alimentation, et donc un déséquilibre de la balance nutritionnelle en faveur d'une perte de poids (185).

II. Carence en fer et en vitamine B12

II.1. Généralités

Une carence provient d'un déséquilibre entre les apports alimentaires et les besoins en macronutriments (protéines, lipides, glucides) et micronutriments (vitamines et oligo-éléments). Ses causes peuvent être multiples (maladie, mauvaise alimentation, trouble du comportement alimentaire...) et elle concerne tous les âges de la vie (nouveau-nés, enfants en période de croissance, personnes âgées...) (187).

Le risque est évidemment bien plus élevé chez les sujets dénutris, cependant même des individus en surpoids peuvent être concernés si leur alimentation est déséquilibrée. Les personnes suivant un régime spécifique (végétalien par exemple) sont aussi plus exposées. Enfin, certains médicaments ou aliments entraînent une malabsorption des nutriments pouvant induire une carence. Les antibiotiques, l'alcool, le tabac ou le café à haute dose empêchent par exemple l'assimilation du fer et de la vitamine B12 (187-189).

Les carences alimentaires ont de multiples conséquences sur la santé. Des apports insuffisants en fer s'accompagnent par exemple d'une anémie générale microcytaire hypochrome et d'une moindre résistance aux infections. Un manque de vitamine B12 entraîne des troubles digestifs, un fourmillement et engourdissement des membres, un essoufflement et une anémie macrocytaire (187, 188, 190).

II.2. Carence en fer

II.2.1. Répartition du fer dans l'organisme

La quantité du fer dans l'organisme est de 3 à 4 g chez l'adulte (**Figure 16**), soit 30 - 40 mg/kg (191). Il est incorporé dans des protéines ferro-dépendantes héminiques (Fe^{2+}) constituant le compartiment fonctionnel, et non héminiques (Fe^{3+}) constituant les deux autres compartiments de réserve et de transport (**Tableau 8**).

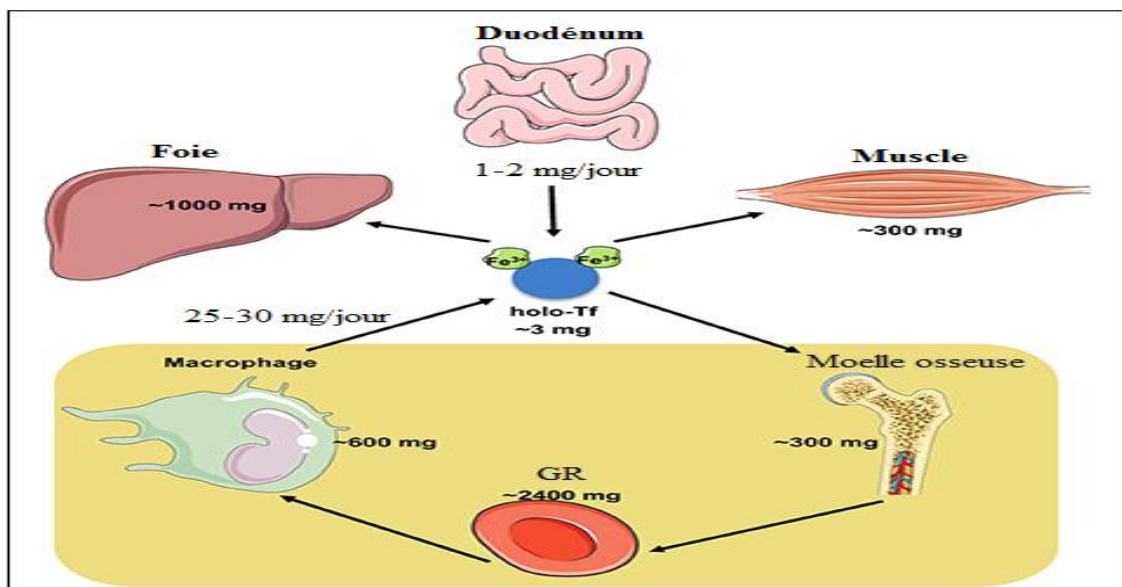


Figure 16 : Distribution et dynamique du trafic du fer dans le corps humain (192).

II.2.1.1. Compartiment fonctionnel

C'est le compartiment le plus important, il représente 65-70% du fer de l'organisme, soit 2,8g. Le fer fonctionnel est incorporé dans plusieurs protéines(193) :

- **L'hémoglobine** : molécule à 4 chaînes protéiques (2 alpha et 2 bêta) liées chacune à une molécule d'hème, renfermant un atome de fer. Principal transporteur d'oxygène pour l'organisme(194). Il y a en tout environ 3g de fer dans l'hémoglobine totale d'un homme de 70 Kg (environ 3,4mg de fer dans 1g d'hémoglobine) (195, 196).
- **La myoglobine** : une protéine musculaire qui s'associe à une molécule d'hème. Elle sert au transport de l'oxygène et à sa mise en réserve dans les muscles et le restituer aux mitochondries(197). Il y a environ 0,3g de fer porté par la myoglobine(196).
- **De nombreuses enzymes cellulaires** : qui interviennent dans le métabolisme oxydatif telle que les catalases, les peroxydases et les différents cytochromes impliqués dans la respiration cellulaire. Toutes ces enzymes représentent approximativement 0,3g de fer(196).

II.2.1.2. Compartiment de réserve

Le fer de réserve représente environ 1 g de fer chez l'homme et seulement 0,4 g chez la femme(198). En effet, environ 30% du fer corporel est stocké dans les tissus (essentiellement dans le foie et les macrophages) sous deux formes (199) :

- **La ferritine (20%)** : la ferritine est la principale forme de stockage dans les tissus animaux et végétaux(200). Le fer contenu dans la ferritine est facilement mobilisable pour la synthèse de l'hémoglobine et le maintien des diverses fonctions cellulaires(201).
- **L'hémosidérine (10%)** : lorsque les réserves augmentent, la ferritine forme des agrégats nommés hémosidérine, difficilement mobilisable (202).

II.2.1.3. Compartiment de transport

C'est le compartiment de transfert entre le compartiment de réserve et le compartiment fonctionnel. Il représente environ 0,1% du fer total, soit 4mg(196). Il comporte :

- **La transferrine** : la transferrine (Tf) est la protéine responsable du transport du fer extracellulaire(203). Elle est principalement produite par le foie sous forme d'apotransferrine. Elle peut lier deux ions ferriques (Fe^{3+}) avec une affinité équivalente : il existe donc de la transferrine diferrique, monoferrique et de l'apotransferrine(204).
- **Autres formes de transport** : l'haptoglobine et l'hémopexine peuvent véhiculer du fer en liant respectivement l'hémoglobine et l'hème plasmatiques (205). Cette capacité permet d'éviter une toxicité liée à la présence de ces composés dans le plasma, notamment lors de phénomènes d'hémolyse(206). La ferritine plasmatique pourrait aussi contribuer à véhiculer le fer. Cependant le contenu en fer de la ferritine plasmatique reste discuté(196, 205).

Tableau 8 : Les différents compartiments du fer dans l'organisme (196).

| Type de fer | | Concentration en mg de fer par kg | |
|--------------------|------------------------|-----------------------------------|-------|
| | | Homme | Femme |
| Fonctionnel | Hémoglobine | 31 | 28 |
| | Myoglobine | 5 | 4 |
| | Enzymes héminiques | 1 | 1 |
| | Enzymes non héminiques | 1 | 1 |
| Transport | Transferrine | 0,2 | 0,2 |
| Réserve | Ferritine | 8 | 4 |
| | Hémosidérine | 4 | 2 |
| Total | | 50 | 40 |

II.2.2. Sources d'apport de fer dans l'organisme

II.2.2.1. L'érythrophagocytose, principale source du fer plasmatique

Le recyclage du fer héminique par le macrophage tissulaire est la principale source du fer. En effet, au cours de ce processus, les macrophages vont phagocyter les érythrocytes sénescents, et en libérer l'hémoglobine puis le fer lui-même grâce à l'activité d'une enzyme qui s'appelle hème-oxygénase(207, 208).

II.2.2.2. L'entérocyte, source de fer pour l'organisme

L'absorption digestive du fer peut augmenter jusqu'à certain point, si les pertes en fer sont supérieures aux pertes journalières (environ 1mg chaque jour), ou si des besoins complémentaires existent comme lors des grossesses et de la croissance(193, 209).

II.2.2.3. Sources alimentaires

Le contenu en fer des aliments est très variable (**tableau 9**), mais seule une fraction de fer consommé est réellement absorbée(208). Cette fraction est due d'une part à une régulation de l'absorption en fonction des besoins et d'autre part à la biodisponibilité de fer qui est très variable selon le contenu des aliments. Le fer présent dans l'alimentation est soit lié à l'hème (trouvé dans l'hémoglobine et la myoglobine de la viande et des poissons), facilement assimilable par l'organisme appelé pour cela fer biodisponible (10 à 30 % sont absorbés), soit sous forme non héminique (trouvé dans les céréales, les légumes secs, les fruits, les légumes, les œufs et les produits laitiers) plus difficile à absorber (2 à 10% sont absorbés) (210-212).

Tableau 9 : Teneur en fer moyenne des principales sources alimentaires riches en fer (212).

| Aliment | Teneur en fer (mg/100g) | Aliment | Teneur en fer (mg/100g) |
|----------------------------|-------------------------|---------------|-------------------------|
| Levure de bière sèche | 18 | Abricot sec | 5,5 |
| Poudre de cacao sans sucre | 12 | Moules cuites | 5,1 |
| Foie de mouton | 11 | Amandes | 5 |
| Chocolat noire | 10,7 | Noisettes | 4,5 |
| Foie de volaille | 9 | Figue sèche | 4 |
| Foie de veau | 8 | Sardine | 3,5 |
| Lentille crue sèche | 8 | Noix | 3 |
| Jaune d'œuf | 6,5 | Epinard | 3 |
| Persil | 6 | Datte | 3 |
| Haricots blancs secs | 6 | Lait de vache | 0,04 |

II.2.3. Métabolisme et homéostasie du fer

II.2.3.1. Absorption intestinale du fer

L'absorption du fer alimentaire (**Figure 17**) nécessite que le fer traverse les membranes apicales et basolatérales des cellules épithéliales du duodénum(213). Ce dernier est constitué

de villosités et de cryptes. Les entérocytes matures au sommet de la villosité sont responsables de cette absorption. Elles sont issues de la différenciation des cellules souches multipotentes situées au niveau de la crypte, et acquièrent leurs propriétés absorbantes au cours de leur migration le long de la villosité(214, 215).

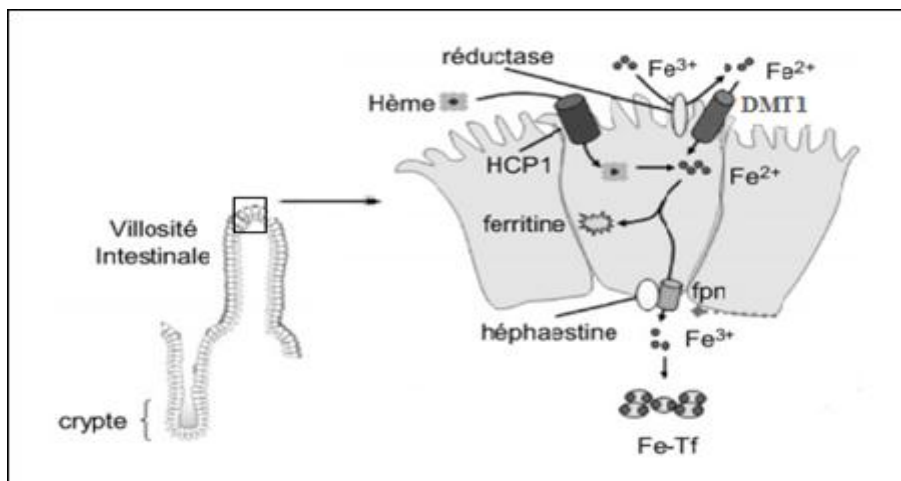


Figure 17 : Absorption intestinale du fer (216).

Il existe deux types de fer dans l'alimentation impliquant deux mécanismes d'absorption :

- **Fer héminique** : on connaît encore peu de chose sur l'absorption intestinale du fer héminique(217). Elle se fait probablement via un récepteur situé à la membrane apicale de l'entérocyte, nommé **HCP1** (Heme Carrier Protein 1) permettant l'internalisation de l'hème. Toutefois, le rôle précis de ce récepteur dans le métabolisme du fer reste à élucider (217, 218). L'hème est ensuite dégradé grâce à une enzyme appelée l'hème oxygénase dont l'isoforme majeur est hème oxygénase 1 (**HO-1**), libérant ainsi l'atome de fer. Ce dernier est pris en charge par le **DMT1** (Divalent Metal Transporter 1) qui assure son transfert dans la cellule(219).
- **Fer non héminique** : la captation du fer non héminique est la mieux décrite. Ce fer, solubilisé grâce au pH acide de l'estomac est présent sous forme de Fe^{3+} . Il est alors réduit par une réductase ancrée dans la membrane apicale de l'entérocyte appelée **DCYTB** (Duodenal cytochrome b). Le Fe^{2+} ainsi produit rejoindrait le pool de fer internalisé via le transporteur transmembranaire **DMT1** (220-222). L'absorption de ce fer (non héminique) peut être facilitée par la présence dans le bol alimentaire l'acide ascorbique (un antioxydant qui permet d'éviter l'oxydation du fer ferreux Fe^{2+} en fer ferrique Fe^{3+}) et les protéines animales à moindre degré, ou bien inhibée par la présence des tanins (le café et le thé en contiennent : ils forment des précipités insolubles de

tannates de fer), les fibres (elles facilitent le transit mais inhibent l'absorption de fer), le calcium (il forme des précipité insolubles au même titre que les tanins qui entraîne une moindre absorption intestinale) et l'acide phytique (présent dans les légumes et les céréales)(189, 212, 223-225).

A l'intérieur de l'entérocyte, le fer peut être dirigé soit vers la ferritine, soit vers le pôle basolatéral de l'entérocyte. Dans le premier cas, le fer absorbé sera perdu lors de la desquamation entérocytaire naturelle alors que dans le second, il sera disponible pour être transféré vers la circulation sanguine(226). C'est la coopération de deux protéines transmembranaires qui assure sa sortie : La ferroportine (FPN) : responsable du transport du fer ferreux vers le plasma) et l'héphaestine (une ferroxidase responsable de l'oxydation du fer ferreux en fer ferrique avant d'être pris en charge par la transferrine) (219, 227-229). Des études fonctionnelles ont montré que la ferroportine exprimée seule au pôle basal entérocytaire, ne serait suffisante pour assurer la sortie du fer (230, 231).

II.2.3.2. Transport sanguin et captation cellulaire du fer

➤ Transport sanguin

La majorité du fer plasmatique est lié à la transferrine sous forme de fer ferrique. Au niveau du plasma (pH alcalin), chaque molécule de Tf peut lier au maximum deux atomes de fer. Dans les conditions physiologiques, environ un tiers des sites de Tf sont occupés et seulement 10% de la protéine est à l'état différique (232).

Une fraction négligeable du fer plasmatique est transportée par l'haptoglobine et la ferritine. L'haptoglobine transporte le fer hémique, qui est délivré aux hépatocytes et aux macrophages. La ferritine plasmatique que contient, contrairement à la ferritine tissulaire, peu de fer est sélectivement captée par les hépatocytes grâce à un récepteur spécifique et est immédiatement dégradée (232).

➤ Entrée cellulaire du fer

Le complexe fer-transferrine est capté par le récepteur 1 de la Tf (RTf1), présent au niveau des différents organes, en particulier le foie et les cellules érythropoïétiques (206). Ce récepteur est en fait constitué de deux sous-unités identiques associées par des ponts disulfures (233). Le complexe Tf/RTf1 pénètre dans la cellule par endocytose (**Figure 18**). L'abaissement du pH dans l'endosome permet la libération du fer, qui sera ensuite réduit par la protéine STEAP3

(Six-transmembrane Epithelial Antigen of the Prostate) avant d'être exporté vers le cytoplasme par le DMT1 exprimé dans la membrane endosomale (234-236). La transferrine libérée de son fer, l'apo-transferrine (apoTf), et son récepteur sont ensuite tous deux recyclés à la surface cellulaire (236).

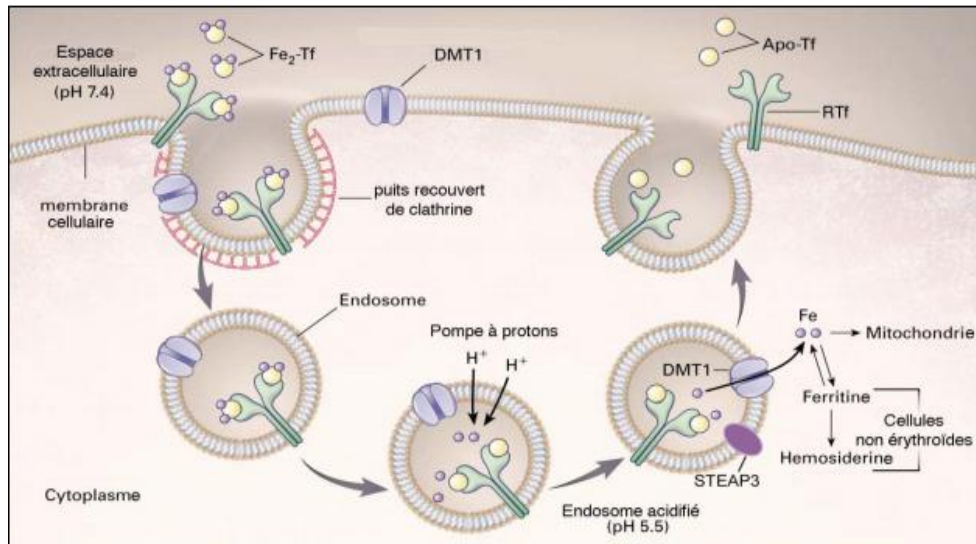


Figure 18: Endocytose du complexe Tf/RTf1(206).

Le fer non lié à la Tf, classiquement appelé NTBI « Non Transferrin Bound Iron », est capté par l'ensemble des cellules de l'organisme par des mécanismes mal identifiés. Enfin, le complexe hémoglobine-haptoglobine est capté par le récepteur CD163 (hémoglobine scavenger receptor) largement exprimé au niveau des macrophages. Il est ensuite endocyté, et le fer est libéré de l'hémoglobine sous l'action de l'HO. La Figure 19 illustre l'entrée, le métabolisme intracellulaire et la sortie du fer dans les cellules de l'organisme.

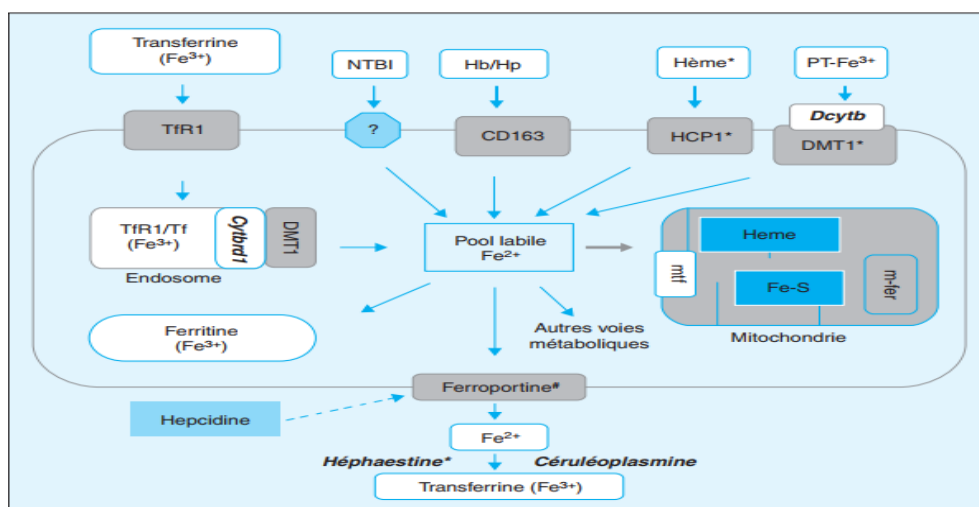


Figure 19: Captation, trafic intracellulaire et exportation du fer (232).

II.2.3.3. Utilisation du fer

L'organe consommant la plus grande quantité de fer (80% du fer transporté par la Tf) est la moelle osseuse, là où se déroule l'érythropoïèse. Elle a ainsi besoin de 20 à 25 mg de fer par jour pour la biosynthèse de l'hème des globules rouges nécessaire au transport et au stockage de l'oxygène. Les 20% restant sont destinés à la synthèse de la myoglobine, de molécules porteuses de ferro ou ferriporphyrines, des catalases et peroxydases, des cytochromes, et des protéines dotées de complexes fer-soufre des chaînes respiratoires mitochondriales(193, 217).

II.2.3.4. Recyclage du fer

Les érythrocytes sénescents phagocytés par les macrophages se dégradent et à l'aide de l'hème oxygénase, le fer est libéré de l'hémoglobine. L'entrée du fer dans les macrophages peut impliquer autres voies impliquant le complexe HFE- β 2microglobuline-RTf1 et le complexe haptoglobine-hémoglobine circulant qui se lie au récepteur CD163 et subit l'endocytose, l'hémoglobine sera ensuite dégradé par HO-1 pour libérer le fer. Le fer produit est alors soit stocké dans la ferritine soit recyclé. Il est ainsi exporté par la ferroportine puis oxydé par la céruloplasmine (CP) circulante avant d'être pris en charge par la Tf circulante(237) (**Figure 20**).

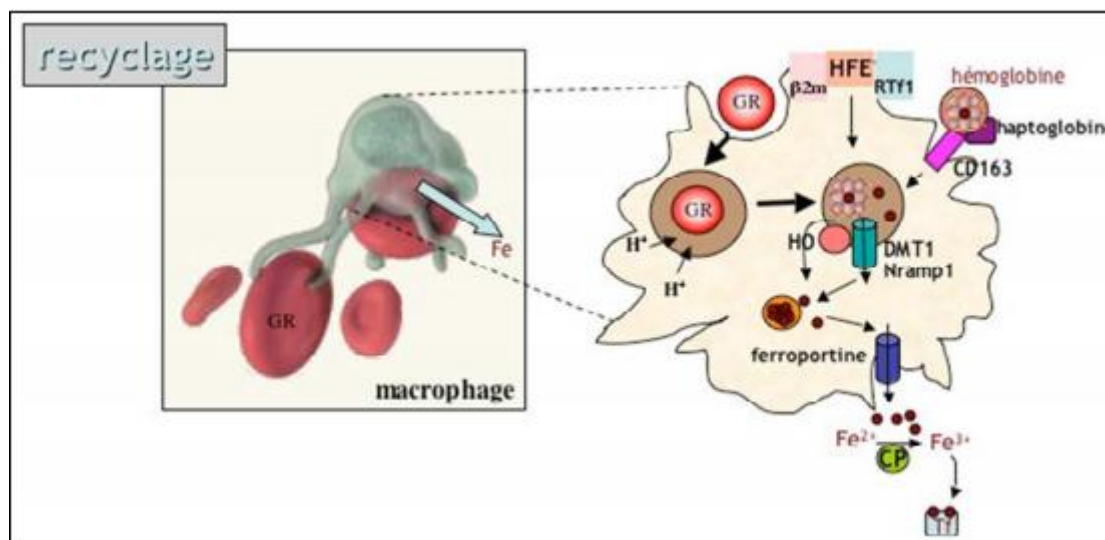


Figure 20: Erythrophagocytose et recyclage du fer (237).

II.2.3.5. Pertes en fer

Chez l'homme adulte, les pertes en fer sont faibles, de l'ordre de 1mg par jour (0,6 mg sont perdus par les selles, 0,2 à 0,3 par la peau et 0,1 mg par les urines) (238, 239). Chez la femme en âge de procréer, une absorption quotidienne de 2,7 mg de fer est nécessaire pour compenser les pertes menstruelles, contre 0,9 mg pour un homme adulte (240). Chez la femme enceinte les besoins en fer sont très élevés.

II.2.3.6. Stockage du fer

Le foie est le site majeur du stockage du fer (1g). Il est capable de l'accumuler lié à la ferritine pour empêcher la circulation d'une trop grande quantité de fer libre, car ce dernier présent en excès est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène qui vont être toxiques (218). Le fer lié à la ferritine est facilement mobilisable et les réserves hépatiques sont utilisées en cas de carence en fer (suite à une perte importante de sang ou à un régime pauvre en fer).

Le fer non héminique lié à la transferrine est capté par RTf1 ou RTf2 puis libéré après endocytose. Le fer héminique transporté sous forme de complexes hème-haptoglobine ou hème-hémopexine est reconnue par les récepteurs CD163 et CD91 au niveau des hépatocytes, puis endocyté et libéré par l'action de l'hème oxygénase(208). Par la suite, il est stocké sous forme de ferritine.

Une autre forme de fer non lié à la transferrine est appelée NTBI (Non Transferrin Bound Iron), très toxique, peut apparaitre dans le plasma lorsque la saturation de la Tf dépasse 80%. Cette forme peut également être captée par les hépatocytes et transportée à l'intérieur probablement par différents transporteurs (comme le ZIP14, les canaux calcique L-Type et T-type, le DMT1, le ZIP8 et le TRPC6) impliquant des mécanismes inconnus (241-243). Il est alors stocké lié à la ferritine.

La sortie du fer de l'hépatocyte en situation de demande accrue est encore mal connue, elle pourrait impliquer la ferroportine et/ou un autre transporteur. Le fer exporté sera oxydé par la céruloplasmine circulante et se lie à la transferrine(237). La **figure 21** montre l'entrée et la sortie du fer de l'hépatocyte.

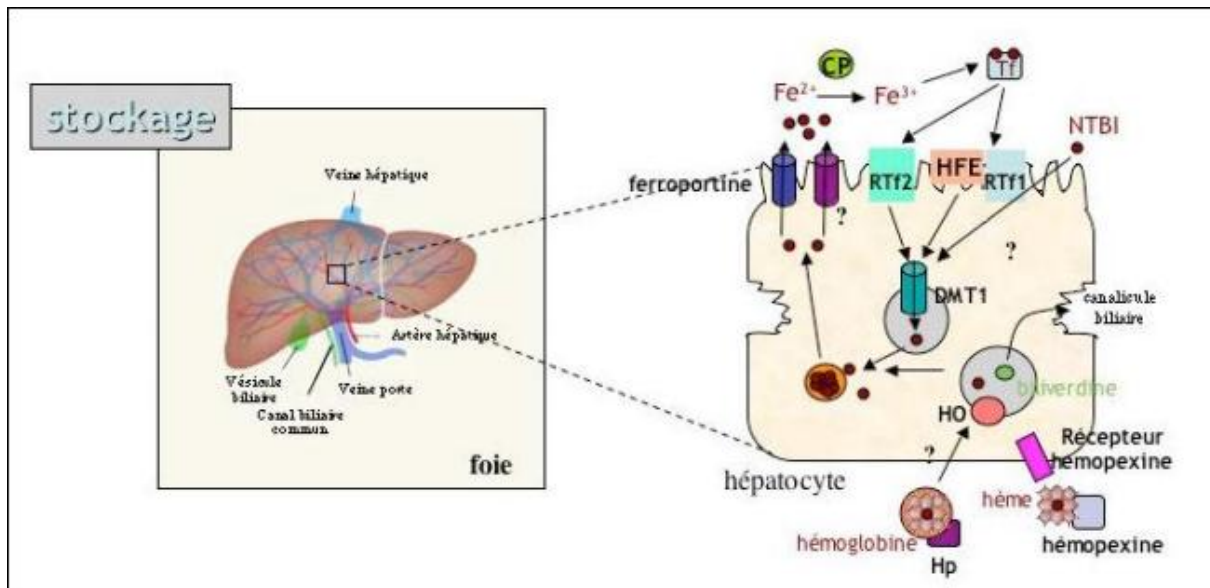


Figure 21 : Entrée et sortie du fer de l'hépatocyte(237).

II.2.4. Régulation du métabolisme du fer

II.2.4.1. Régulation intracellulaire de l'absorption intestinale (système IRP/IRE)

Au niveau de l'entérocyte, le système IRP/IRE permet de réguler d'une façon coordonnée l'expression post-transcriptionnelle des gènes en fonction du contenu en fer cellulaire (**Figure 22**). Cette régulation repose sur l'interaction de deux IRP (IRP1 et IRP2) avec des éléments sensibles au fer (IRE) situés dans les régions 5' ou 3' non traduites (5'- ou 3'-UTR) des ARNm codant pour des protéines de transport (RTf1, DMT1, FPN), de métabolisme (ACO2, ALAS) ou de stockage du fer (ferritine)(244-248).

La liaison d'une IRP à un IRE en 5' limite la traduction de l'ARNm et donc diminue l'expression du facteur correspondant. En outre, la fixation d'une IRP à un IRE en 3' stabilise l'ARNm en le protégeant des ribonucléases intracellulaires, augmentant son expression. Dans les conditions de carence en fer, les IRP se lient sur les éléments IRE situés en 5' des ARNm de la ferritine et de la ferroportine pour inhiber leur traduction, et sur les éléments IRE situés en 3' de l'ARNm de TfR1 pour limiter sa dégradation. A l'inverse, en conditions d'excès de fer, un complexe Fer-Soufre se forme au niveau de l'IRP1 entraînant un changement conformationnel qui l'empêche de se lier à un IRE, alors que l'IRP2 est polyubiquitinylée et détruite par le protéasome, ce qui entraîne une augmentation de la synthèse de la ferritine et de la ferroportine et une dégradation accrue de l'ARNm de la TfR1(192).

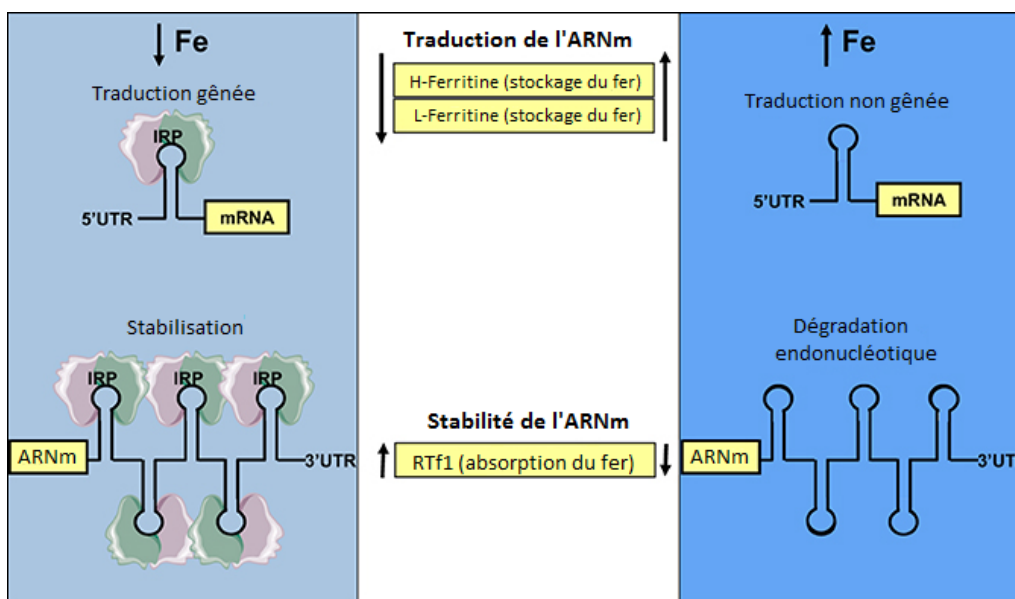


Figure 22: Régulation coordonnée, dépendante du fer, de l'expression de l'ARNm de ferritine et de TfR1 par les interactions IRE / IRP(192).

II.2.4.2. Régulation systémique de l'absorption intestinale

L'absorption intestinale du fer et son recyclage par les macrophages sont régulés négativement par l'hepcidine, l'hormone clé de l'homéostasie systémique du fer, sécrétée majoritairement par les hépatocytes. Dans les macrophages, cette hormone régule négativement la sortie du fer en se fixant sur la FPN entraînant par la suite son internalisation et sa dégradation dans les lysosomes.

Dans les cellules entérocytaires, plusieurs travaux ont fait état d'un mécanisme différent, où l'hepcidine entraînerait dans un premier temps une diminution de l'expression de DMT1 plutôt que celle de la FPN. En revanche, une augmentation permanente de l'hepcidine peut finir par la disparition complète de la FPN à la membrane entérocytaire (208).

II.2.5. Principales étiologies de la carence en fer

La carence en fer est la plus fréquente des pathologies nutritionnelles de la planète. En Europe, environ un jeune enfant sur dix et un quart des adolescents en sont atteints. Dans les pays africains francophones, plus de trois quarts des enfants sont anémiques, la carence martiale étant probablement en cause dans la grande majorité des cas. La carence en fer est donc un

problème majeur de santé publique au niveau mondial, notamment dans les pays en voie de développement(249).

On distingue classiquement les carences d'apport et les pertes excessives ; on peut y ajouter des problèmes d'utilisation du fer :

II.2.5.1. Carences d'apport

Les carences d'apport peuvent provenir de **besoins augmentés** chez certains sujets (**tableau 10**) comme les enfants, les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et les sujets dialysés traités par l'érythropoïétine (EPO), ou de consommation insuffisante des aliments riches en fer (212).

Tableau 10: Etiologies des carences d'apport chez les sujets à risque(212, 250-252).

| Groupes à risque | Causes de la carence |
|--|--|
| Enfants | Besoins augmentés, du fait de l'augmentation des besoins liés à la croissance. |
| Femmes en âge de procréer | Besoins augmentés, du fait des pertes liées aux menstruations représentant environ 40ml de sang par cycle. |
| Femmes enceintes | Augmentation du coût martial pendant la grossesse, suite à l'augmentation physiologique de la masse érythrocytaire maternelle, aux besoins fœtaux et aux hémorragies de la délivrance. |
| Sujets dialysés traités par l'érythropoïétine | Carences relatives aux besoins augmentés de l'érythropoïèse, dépassant les capacités de relargage des cellules du système réticuloendothéliale. |

II.2.5.2. Pertes excessives

Les pertes excessives proviennent essentiellement de saignements, soit digestifs chroniques (ulcères gastriques, hémorragies intestinales ou rectale) chez la femme ménopausée et chez l'homme, soit gynécologiques chroniques ou itératifs (ménorragies, maladies hémophiliques à taux bas...) (212).

II.2.5.3. Autres étiologies rares

Plus rarement, il s'agit d'une malabsorption intestinale du fer liée à une maladie du tube digestif (maladie cœliaque, maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) ou parasitoses dans des pays à forte endémie) (253).

L'hypersécrétion chronique d'hepcidine que l'on peut observer dans certaines circonstances pathologiques conduit ainsi à une carence martiale typique dite fonctionnelle(254). Une carence martiale peut donc relever de deux mécanismes non exclusifs, et qui peuvent s'associer volontiers (254). Une carence martiale est absolue quand le stock total de l'organisme est bas (inférieur à 3 grammes, le prototype étant la carence par saignement), ou fonctionnelle, lorsque le stock martial de l'organisme est normal mais que le fer séquestré dans les macrophages et les hépatocytes n'est pas disponible pour devenir un fer fonctionnel (225).

II.2.6.Diagnostic

II.2.6.1. Evolution de la carence en fer

Schématiquement, la carence en fer évolue en trois stades (**Figure 23**), correspondant à trois états de gravité croissante (196, 255) :

- **La baisse des réserves** : c'est le stade initial de la carence, elle induit une augmentation de l'absorption intestinale et une augmentation de la synthèse de la Tf et des récepteurs solubles de la transferrine (le Rs-Tf est directement corrélé avec les récepteurs membranaires de Tf et reflète les besoins en fer de l'organisme pour l'érythropoïèse)(256). Le dosage de la ferritine plasmatique constitue le meilleur moyen pour dépister la baisse des réserves. Une **ferritine inférieure à 30 µg/L** est toujours compatible avec une carence en fer. Une ferritine plasmatique normale ou augmentée ne doit pas éliminer le diagnostic d'une carence martiale (la ferritine est une protéine de l'inflammation, son taux est surestimé dans cette situation). Néanmoins, une ferritinémie supérieure à **100 µg/L** rend une carence en fer peu probable même en présence d'un état inflammatoire (256).
- **La diminution du fer sérique** : qui traduit l'épuisement des réserves en fer, le fer fonctionnel baisse, la transferrine augmente (**Tf>3g/L**), le coefficient de saturation

totale diminue ($Cs < 20\%$)(216), le volume globulaire moyen (VGM) peut commencer à diminuer mais l'érythropoïèse n'est pas encore atteinte(196, 255).

- **Le retentissement sur l'érythropoïèse et anémie ferriprive** : commence lorsque le fer n'est plus délivré en quantité suffisante aux érythroblastes. La synthèse de l'hémoglobine diminue, il se forme une microcytose ($VGM < 80fL$) hypochrome ($CCMH < 32g/dL$). A ce stade, les symptômes sont prégnants : une fatigue chronique, une pâleur cutanéomuqueuse, des maux de tête, de l'insomnie ou encore une perte de cheveux et des ongles cassants (257, 258).

La carence en fer peut se présenter sans anémie, avec une microcytose hypochrome, souvent sous-diagnostiquée(259), ou suivi d'une anémie ferriprive arégénérative ($Hb < 12g/dL$ chez la femme et $< 13g/dL$ chez l'homme, réticulocyte $< 120G/L$) (260).

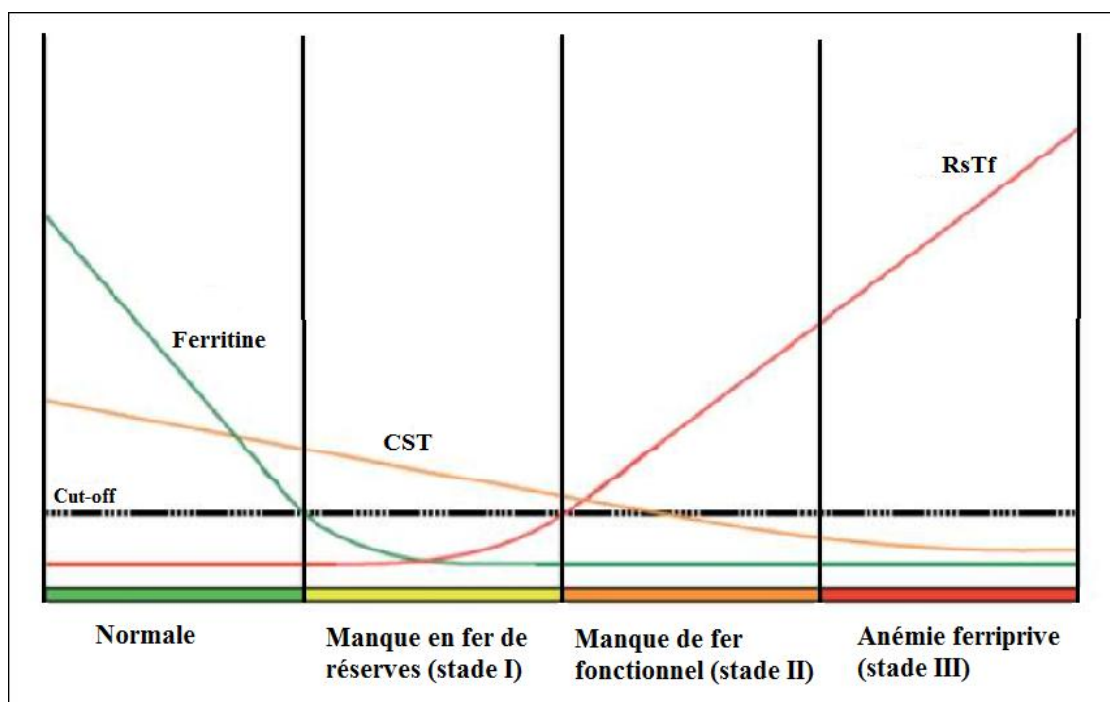


Figure 23: Représentation schématique de l'évolution des différents paramètres biochimiques au cours des différents stades de la carence martiale(255).

II.2.6.2. Algorithme décisionnel

En présence d'une anémie ($Hb < 13g/dL$ chez l'homme et $< 12g/dL$ chez la femme) arégénérative (seuil de réticulocytes $< 50g/L$ généralement admis), et suspecte d'être ferriprive, l'algorithme présenté dans la **figure 24** propose une démarche diagnostique pratique. En présence ou non d'un état inflammatoire, une ferritinémie $< 30\mu g/L$ confirme l'absence de

réserves en fer. Une valeur de ferritine $>100 \mu\text{g/L}$ avec syndrome inflammatoire permet raisonnablement d'estimer une réserve normale. Ainsi, dans la carence martiale pure, la ferritine est abaissée et le Rs-Tf est augmenté, tandis que dans l'anémie inflammatoire, le Rs-Tf est normal mais la ferritine peut être normale ou augmentée(256).

La situation la plus complexe survient en présence d'un état inflammatoire avec une ferritine située entre 30 et $100 \mu\text{g/L}$. L'index des Rs-Tf ($\text{Rs} - \text{Tf}/\log \text{ferritine}$) permet alors de mieux préciser un état ferriprive associé. Si l'index Rs-Tf est <1 , l'origine est plus probablement inflammatoire ; alors qu'un index >2 est bien corrélé avec une carence martiale concomitante. Reste une zone intermédiaire entre 1 et 2 dans laquelle l'apport des index hématologique, comme le CHr (Contenu en Hb des réticulocytes) en combinaison avec l'index Rs-Tf, permet d'apporter plus d'informations sur une carence martiale vrai ou fonctionnelle. Un CHr $<29\text{pg}$ est en faveur d'un état ferriprive vrai, alors qu'un CHr $>29\text{pg}$ est en faveur d'une anémie ferriprive fonctionnelle(256).

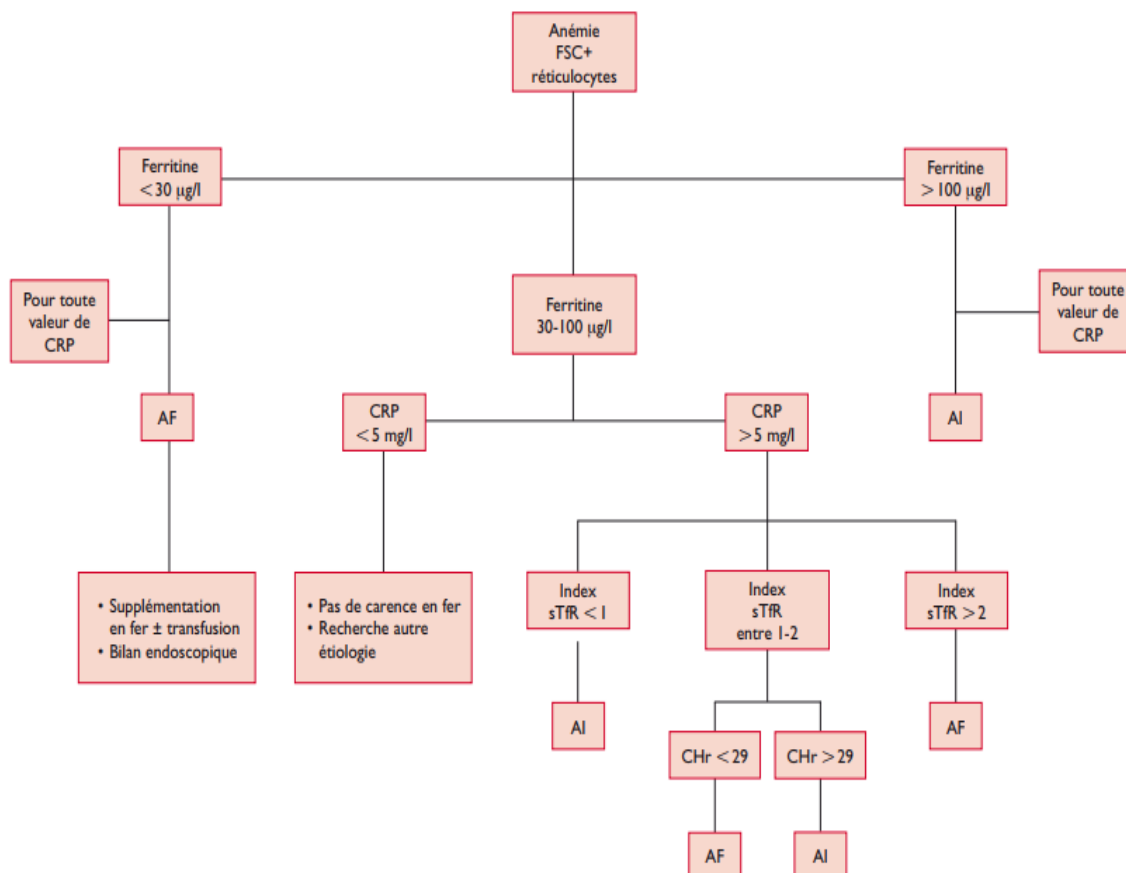


Figure 24: Algorithme décisionnel pour différencier entre une anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte(256). FSC : frottis sanguin complet, CRP : protéine C réactive, AF : anémie ferriprive, AI : anémie inflammatoire, sTfR : récepteurs solubles de la transferrine, CHr : contenu en hémoglobine des réticulocytes

II.2.7. Prise en charge de la carence en fer

Le traitement de la CF repose sur le traitement de l'étiologie et traitement substitutif par fer ferreux. L'augmentation des réserves par un complément de fer a permis d'améliorer les symptômes liés à la CF et de corriger l'anémie ferriprive dans diverses populations de patients.

II.2.7.1. Supplémentation martiale par voie orale

L'administration de fer par voie orale est la thérapie de base pour traiter les symptômes de la CF. Le traitement est économique et peut être efficace s'il est bien observé sur une période suffisamment longue (généralement supérieur à 3mois)(255, 257), à la dose efficace de 100 à 200 mg/jr chez l'adulte. Le critère d'arrêt du traitement compensateur est la normalisation de la ferritinémie (>50µg/L en absence d'inflammation (255). Le patient sera prévenu des effets secondaires de ce traitement qui sont classiquement des douleurs abdominales, des nausées, des épigastralgies, des épisodes de constipation ou de diarrhée, et enfin des selles noires(255).

II.2.7.2. Supplémentation martiale par voie parentérale

L'apport de fer peut être par voie intraveineuse en cas de malabsorption digestive, de pertes sanguine non contrôlables, d'intolérance ou de non-adhérence au traitement martial par voie orale(261).

II.3. Carence en vitamine B12

II.3.1. La découverte de la vitamine B12

En 1849 Thomas Addison décrit une forme « remarquable d'anémie générale », que son évolution mortelle lui fit qualifier de « pernicieuse »(262). Les désordres sanguins et les signes neurologiques observés, ainsi que la surprenante relation avec les gastrites atrophiques et les pathologies liées à l'activité protéolytique du suc gastrique, amenèrent quelques médecins, dont Georges Minot (1885-1950) et William Murphy (1892-1987) à traiter cette affection mortelle en faisant ingérer des quantités importantes de foie et, pour cela, reçurent le prix Nobel de Médecine en 1934 (263) ; Ce facteur curatif, qui reçut ensuite le nom de vitamine B12, ne fut purifié et isolé qu'en 1947 par Karl Folkers (1906-1997), qui travaillait chez la firme Merck, sous la forme d'un cristal d'un rouge somptueux. Son efficacité thérapeutique fut d'emblée démontrée par Randolph West et Edward Reisner. En 1955, Sa structure, très complexe, fut définitivement déterminée par l'équipe de cristallographie aux rayons X de Dorothy Hodgkin à Oxford (Prix Nobel de Chimie en 1964), dont la synthèse sera effectuée en 1960(263).

II.3.2. Structure de la vitamine b12

Vitamine B12 (terme générique désignant biologiquement toutes les cobalamines actives chez l'homme) est une vitamine hydrosoluble de poids moléculaire de 1355,4 Da(264).

Le cobalt est la partie fonctionnelle de la vitamine B12. L'ion cobalt (II) est au centre d'un noyau corrinnoïde (**Figure 25**). Il se lie de manière covalente à de nombreux résidus organiques, y compris cyanure, méthyle ou les groupes désoxyadénosyle qui donnent naissance respectivement aux différentes formes de vitamine B12 (cyanocobalamine, méthylcobalamine et adénosylcobalamine). La méthylcobalamine et l'adénosylcobalamine sont les dérivés métaboliquement actifs de la vitamine B12, représentant respectivement 75-90% et 10-25% des réserves endogène de la vitamine B12. La cyanocobalamine relativement inerte ne sert pas de cofacteur, c'est une forme synthétique de vitamine B12 le plus souvent trouvée dans les suppléments nutritionnels. Cependant, malgré son absorption par les cellules intestinales, la cyanocobalamine ne peut être que partiellement convertie en formes biologiquement actives et se trouve à l'état de traces dans les aliments (265-268).

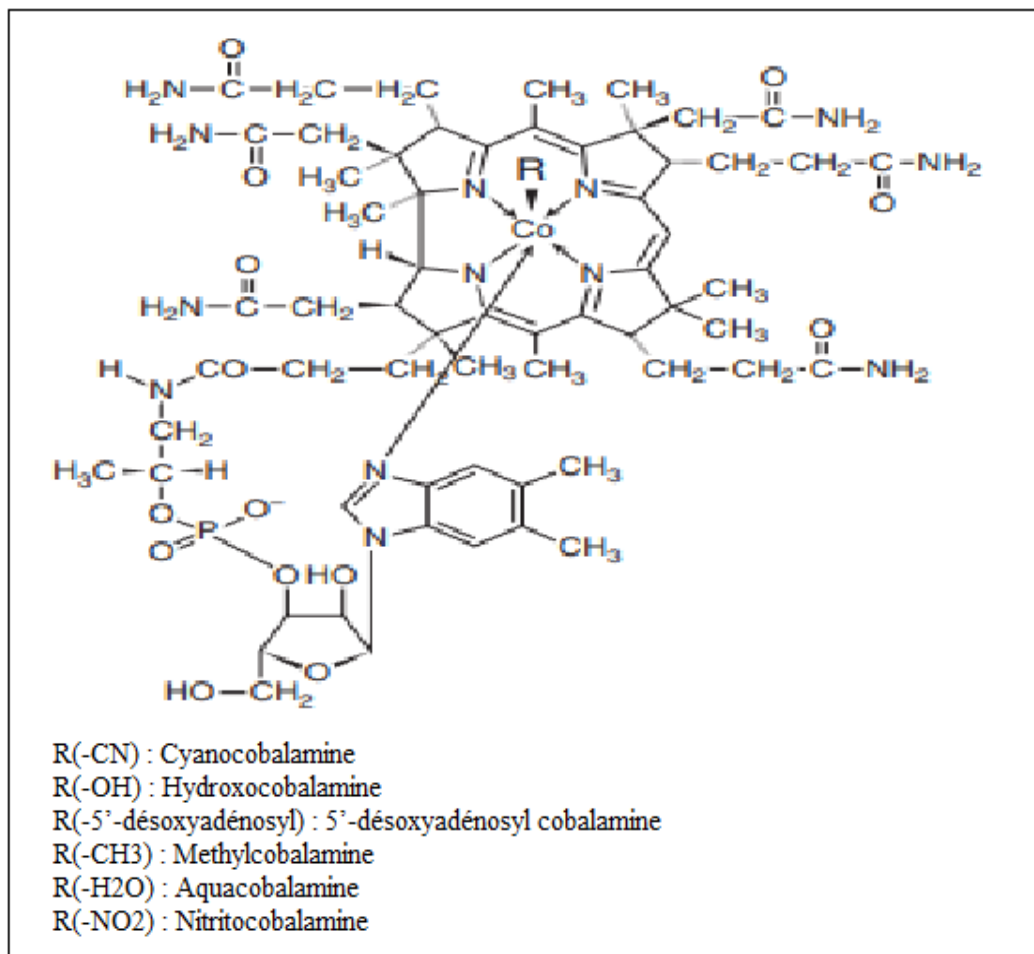


Figure 25 : Structures des différentes formes de vitamine B12 (269).

II.3.3. Rôle de la vitamine B12 dans l'organisme

La vitamine B12 est une vitamine hydrosoluble indispensable à l'organisme. Son déficit se traduit fréquemment par des signes hématologiques et neurologiques, rarement par des troubles cutanés à type d'hyperpigmentation(270).

La vitamine B12 (ou cobalamine) est une vitamine qui contient du cobalt. Synthétisée par des micro-organismes et existe dans différentes formes chimiques dans les aliments d'origine animale, y compris le lait, le fromage et les œufs, ainsi que des aliments enrichis artificiellement.

Chez l'homme, la vitamine B12 a deux effets métaboliques importants :

- En tant que **méthylcobalamine**, elle agit comme une co-enzyme dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine dans le cytosol, ce qui fait qu'une hyperhomocystéinémie est un révélateur important de déficit en vitamine B12. Cette

réaction est une première étape importante dans la conversion du folate en formes métaboliquement actives nécessaires en tant que coenzymes pour la synthèse de thymidine pour l'ADN. Par conséquent, dans la carence en vitamine B12, les formes actives de folate ne peuvent pas être formées et la synthèse de l'ADN échoue, entraînant une anémie mégalo-blastique(271) ; L'hyperhomocystéinémie est en corrélation avec la résistance à l'insuline et le développement de maladies cardiovasculaires (272).

- Comme **5'-désoxyadénosyl cobalamine**, la B12 agit comme une co-enzyme dans la conversion de la L-méthylmalonyl co-enzyme A en succinyl co-enzyme A dans les mitochondries.

La carence en vitamine B12 (quantitative ou fonctionnelle) donc conduit à une accumulation d'homocystéine et d'acide méthylmalonique (AMM) dans le plasma(273).

II.3.4. Absorption de la vitamine B12 et transport dans le plasma

L'absorption, le transport et le passage cellulaire de la vitamine B12 (**Figure 26**) sont véhiculées par trois protéines porteuses : l'haptocorrine (anciennement transcobalamine I), le facteur intrinsèque gastrique (FI) et la transcobalamine (anciennement transcobalamine II). L'haptocorrine a la plus grande affinité pour B12 mais la moindre spécificité, alors que le FI a la plus haute spécificité et la plus faible affinité.

Après sa libération de la nourriture ingérée, dans le milieu acide de l'estomac, la vitamine B12 se lie à l'haptocorrine. En atteignant le duodénum, l'haptocorrine est digérée par les protéases pancréatiques, permettant à la B12 de se lier au FI, une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales gastriques. L'absorption de la vitamine B12 a lieu dans l'iléon distal par endocytose à médiation, par le biais d'un complexe récepteur hautement spécialisé(274). Le complexe B12-FI se dissocie au sein des entérocytes iléaux, et la vitamine B12 émerge dans la circulation.

Dans le plasma, la B12 se lie à l'haptocorrine (70-90%) et à la transcobalamine (10-30%)(274). La vitamine B12 liée à la transcobalamine (holotranscobalamine) est la fraction biologiquement disponible qui est absorbée dans toutes les cellules y compris les cellules de la moelle osseuse ; Au contraire, la B12 liée à l'haptocorrine n'est pas disponible pour les cellules en dehors du foie. Cette cascade de liaisons protéinique est efficace mais saturable, cependant

1 à 5 % de la dose ingérée est absorbée par diffusion passive moins efficace mais non saturable(275).

La vitamine B12 est sécrétée dans la bile et réabsorbée par voie entéro-hépatique. De manière dépendante du FI. Ce processus, ensemble avec la réabsorption rénale de la vitamine, peut aider à expliquer pourquoi les végétaliens peuvent avoir de faibles réserves de tissus sans développer les symptômes cliniques de la carence (273, 274).

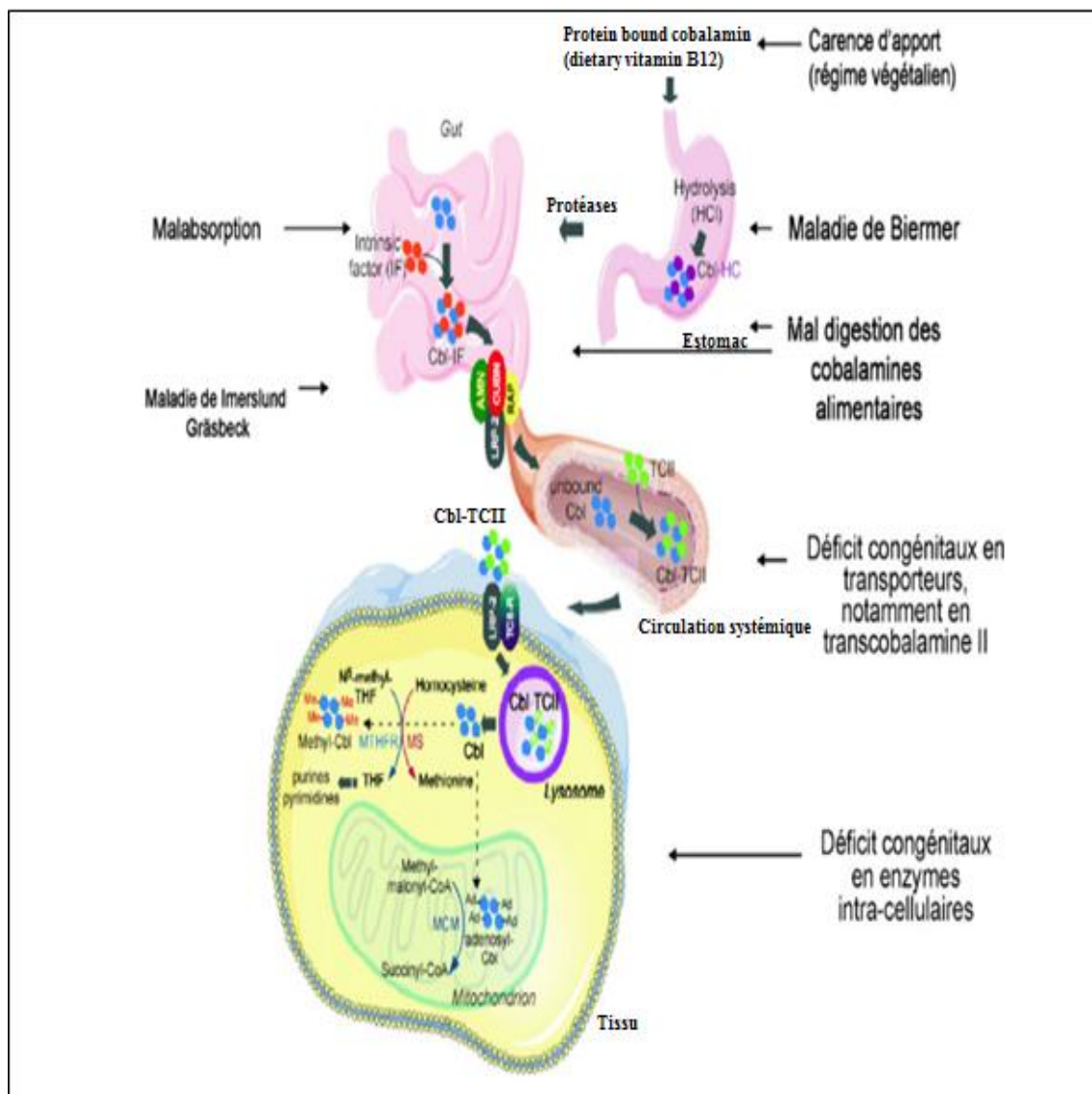


Figure 26 : Étapes du métabolisme de la vitamine B12 et étiologies correspondantes (276).

II.3.5. Source et besoins

La synthèse des corrinoïdes est réalisée à partir d'acide 5-aminolevulinique ou de porphobilinogène. Aucun métazoaire ne possède de gène codant la synthèse de la cobalamine. En fait, la Cbl n'est synthétisée que par des micro-organismes. Ces micro-organismes sont des bactéries, des levures ou des algues. Un certain nombre d'entre eux sont présents dans la flore digestive des herbivores, notamment chez les ruminants. Les aliments qui contiennent de la Cbl sont donc, mises à part certaines plantes et rhizome, des aliments d'origine animale tels que les abats, le foie, les reins, mais aussi la viande, les œufs, le lait, les fruits de mer et le poisson.

Le régime alimentaire moyen dans les pays développés contient environ 5 à 30 µg/ jour de vitamine B12. Les besoins sont variables selon l'âge. Chez un adulte, ils sont estimés entre 1 et 5 µg par jour et chez un enfant entre 1 et 2 µg par jour. Les besoins augmentent significativement en période de croissance, d'état hypermétabolique, de gestation et d'allaitement maternel(277). Les réserves corporelles habituelles sont de 3 à 4 mg (principalement dans le foie et les reins) suffisent pour environ 3 ans ; donc un état de carence est lent à se développer(274).

L'apport nutritionnel recommandé est destiné à prévenir l'anémie mégalo-blastique et à maintenir des concentrations sériques adéquates de vitamine B12. On suppose que 50% de la vitamine B12 alimentaire (**tableau 11**) est absorbée(265). Les besoins journaliers chez l'adulte sont de 2,4 µg/j (276, 278).

Tableau 11 : La quantité moyenne de la vitamine B12 µg par 100 gr d'aliments (269, 279, 280).

| Aliments | Vitamine B12 (µg*) |
|------------------------------------|--------------------|
| Foie de veau et de génisse | 65-80 µg |
| Rognons | 40 µg |
| Huitres | 15µg |
| Foie de volaille | 30 µg |
| Moule, poissons gras, lapin | 4-15µg |
| Viandes, autres poissons, fromages | 1-3µg |
| Les œufs | 2µg |
| Le lait de vache frais | 0.42 |
| Le lait UHT | 0.38 |

II.3.6. Carence en vitamine B12

II.3.6.1. Définition

La carence en vitamine B12 est un désordre fréquent et potentiellement grave du fait de ses complications multiples, notamment neuropsychiatriques et hématologiques. Jusqu'au début des années 1990, le profil étiologique des déficits en cobalamine était dominé chez l'adulte par la maladie de Biermer (281).

En l'absence d'un dosage biologique de la cobalamine sérique standardisé, formellement reproductible et des normes bien établies, plusieurs définitions de la carence en vitamine B12 ont été proposées (**Tableau 12**)(282).

Dans les situations difficiles d'interprétation du taux de vitamine B12, le dosage de l'AMM présente un intérêt supérieur à celui de l'homocystéine (HC) (283). En effet, l'augmentation de l'AMM est très spécifique de la carence en vitamine B12 (les faux positifs sont l'insuffisance rénale et l'acidurie méthylmalonique), alors qu'une augmentation de l'HC se rencontre dans de nombreuses situations (insuffisance rénale, homocystinurie, carence en vitamine B9 ou B6, hypothyroïdie). Le dosage de l'holotranscobalamine (fraction de la TC II liant les cobalamines circulantes actives sur le plan métabolique) est actuellement en cours d'étude et de validation.

En absence de facteur augmentant la vitamine B12 (néoplasies solides, insuffisance rénale, apports récents en vitamine B12, maladies inflammatoires ou auto-immunes chroniques.....), on peut donc interpréter le taux de vitamine B12 ainsi (284) :

- **Supérieur à 300 pg/mL** : pas de carence (probabilité < 5 %) ;
- **Inférieur à 200 pg/mL** : carence très probable (spécificité > 95 %) ;
- **Entre 200 et 300 pg/mL** : résultats limites, il faut doser l'AMM et l'HC :
 - **AMM et HC normaux** : pas de carence
 - **AMM et HC augmentés** : carence confirmée (sensibilité 94 %, spécificité 99 %)

Tableau 12 : Définition de la carence en vitamine B12 (282).

| |
|--|
| Vitamine B12 sérique à 2 reprises <200 pg/ml, (150 pmol/L). |
| Vitamine B12 sérique <200 pg/ml, et HC sérique >13 µmol/L ou AMM >0.4 µmol/L (en absence d'insuffisance rénale, de déficits en folate ou vitamine B6 et /ou de mutant thermolabile de la MTHFR). |
| Vitamine B12 sérique <200pg/ml et signes neurologiques et /ou anomalies hématologique compatibles avec une carence en vitamine B12. |

MTHFR :Méthylènetétrahydrofolate réductase

II.3.6.2. Etiologies

Les causes d'une carence en vitamine B12 sont liées aux étapes du métabolisme de cette dernière (**Tableau 13**) (**Figure 26**). Les principales causes chez l'adulte sont représentées par le syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP 60 %), la maladie de Biermer (18 %), la malabsorption (6 %) et la carence d'apport (2 %)(284).

Tableau 13 : Métabolisme de la vitamine B12 et principales étiologies carentielles (284).

| Métabolisme | Acteurs | Causes de carence |
|------------------------------------|---|---|
| Apport (2-5µg/j) | Aliments | Végétalisme, dénutrition |
| Digestion | Haptocorrine Sécrétions gastriques (HCl et pepsine) Facteur intrinsèque ; Sécrétions pancréatiques | Gastrectomies, maladie de Biermer, NDB12PP, insuffisance pancréatique exocrine, pullulation microbienne |
| Absorption | Facteur intrinsèque Cubiline | Résections iléales, malabsorption, maladie de Biermer, maladie d'Imerslund-Gräsbeck, colchicine, biguanides |
| Transport | Transcobalamines | Déficits congénitaux en TC II |
| Métabolisme intracellulaire | Déficits en divers enzymes intracellulaires | Déficits congénitaux |

HCl : Acide chlorhydrique ; **NDB12PP** : syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses.

II.3.6.2.1. Un apport nutritionnel insuffisant

Parmi les causes de risque de carence en vitamine B12 chez les adultes et les enfants, on retrouve une consommation insuffisante d'aliments d'origine animale ou de produits laitiers (285), dans le cadre d'un régime végétalien ou une dénutrition. Le nourrisson né de mère déficiente en vitamine B12 présente le risque de naître avec une carence en vitamine B12. (286). Elle sont peu fréquentes (277).

II.3.6.2.2. Maladie de Biermer (Anémie pernicieuse)

La maladie de Biermer est une maladie auto-immune caractérisée par la présence d'auto-anticorps dirigés contre le FI (sensibilité 50 %, spécificité 90 %) et d'anticorps contre les cellules pariétales gastriques (sensibilité 90 %, spécificité 50 %), entraînant une atrophie idiopathique de l'épithélium gastrique (287), une achlorhydrie et une hyper-gastrinémie réactionnelle chez l'adulte. Cette maladie représente de 20 à 50% des causes de carence en vitamine B12(288). Toutes les tranches d'âge peuvent être touchées, et elle s'associe volontiers à d'autres maladies auto-immunes notamment diabète de type 1, thyroïdite ou vitiligo. Une carence en fer est fréquemment associée en raison de l'achlorhydrie (284).

II.3.6.2.3. Malabsorptions de la vitamine B12

Chez l'adulte, les gastrectomies ainsi que les résections chirurgicales de l'intestin grêle terminal sont des étiologies classiques mais rares (inférieure à 5 %) de malabsorption de la B12(289, 290). Parmi les autres causes de malabsorption plus rarement rencontrées citons : les maladies chroniques intestinales (rectocolite hémorragique, maladie cœliaque, maladie de Crohn), les lymphomes, la tuberculose, l'amylose, la sclérodermie, la maladie de Whipple (291), La prise de colchicine ou de cholestyramine (291, 292), l'agammaglobulinémie, le sida et les infections par le bothriocéphale. Actuellement, l'étiologie la plus fréquente est représentée probablement par les déficits de la fonction exocrine du pancréas suite à une pancréatite chronique (habituellement alcoolique) ou à une pancréatectomie(292-294).

Parmi les causes médicamenteuses de malabsorption de la vitamine B12, les biguanides, peuvent entraîner de manière dose et temps dépendants une carence en vitamine B12 via plusieurs mécanismes : altération du taux de FI, trouble de la motricité intestinale, inhibition de

l'absorption iléale du complexe FI-B12 dépendant du calcium. La prévalence de la carence en vitamine B12 chez les diabétiques sous biguanides varie entre 6 et 9 % (295, 296).

II.3.6.2.4. Syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (NDB12PP)

Le NDB12PP (ou « food cobalamine malabsorption ») est caractérisé par une incapacité à libérer la B12 des protéines alimentaires et/ou des protéines intestinales de transport, notamment en cas d'hypochlorhydrie, alors que l'absorption de la B12 non liée est normale.

Il s'agit de la principale étiologie des carences en B12 chez l'adulte (plus de 60 % dans l'expérience strasbourgeoise) (297, 298). **Le tableau 14** présente les principaux critères diagnostiques du syndrome de non-dissociation de la B12 de ses protéines porteuses (299). Notons que l'item 2 n'est pas utilisable en routine clinique en l'absence de tout test de Schilling standard ou « modifié » (utilisant de la B12 radioactive liée à des protéines animales : saumon, truite, poulet...). Le diagnostic de non dissociation est donc avant tout un diagnostic d'exclusion (299), dont les caractéristiques sont citées dans **le tableau 14**.

Tableau 14 : Caractéristiques du syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses (282)^a.

| |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Concentration sérique de vitamine B12 < 200 pg/mL 2. Test de Schilling standard (avec de la cyanocobalamine libre marquée au cobalt-58) normal ou test de Schilling « modifié » (utilisant de la vitamine B12 radioactive liée à des protéines alimentaires) anormal^b. 3. Pas de carence nutritionnelle en vitamine B12 (apport > 2 µg par jour) 4. Existence d'un facteur prédisposant à la carence en vitamine B12 : <ul style="list-style-type: none"> • Gastrite atrophique, infection chronique à Helicobacter pylori, gastrectomie, by-pass gastrique ; • Insuffisance pancréatique exocrine (éthylisme...) ; • Éthylisme chronique ; • Prise d'anti-acides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons) ou de biguanides (metformine) ; • Pullulation microbienne, sida ; • Sjögren, sclérodermie ; • « Idiopathique » : lié à l'âge ou au déficit congénital homozygote en haptocorrine. |
| <p>a : La présence des trois premiers items est nécessaire au diagnostic du NDPI2PP)</p> <p>b : Le test de Schilling « modifié » utilise de la vitamine B12 liée à des protéines d'œuf, de poulet, de poisson... ; Test non-disponible en routine clinique.</p> |

II.3.6.2.5. Maladies héréditaires rares du métabolisme de la vitamine B12

Plusieurs anomalies génétiques ont été identifiées qui affectent l'absorption, le transport ou la synthèse cellulaire de la cobalamine. Ces défauts sont transmis sur le mode autosomique récessif et sont généralement détectés au cours des premières années de vie par : des anomalies hématologiques, des difficultés d'alimentation, un retard staturo-pondéral et une atteinte neurologique (300).

- **Déficit du Facteur intrinsèque**

La déficience en facteur intrinsèque congénital est une maladie rare de l'absorption de la vitamine B12 due à l'absence ou à la non fonctionnalité du facteur intrinsèque(301). Des mutations du gène *GIF* peuvent réduire la production de ce facteur, diminuer son affinité pour la vitamine B12 ou même augmenter sa sensibilité à la protéolyse (302). L'absence du FI entraîne une absorption insuffisante de la vitamine B12 (moins de 1%) (303). Cette maladie se caractérise par une hyperhomocystéinémie, une anémie mégalo-blastique et des perturbations neurologiques(304).

- **Imerslund-Gräsbeck (IGS)**

Le syndrome d'Imerslund-Gräsbeck (IGS) ou malabsorption sélective de la vitamine B12 est causée par des mutations sur le gène *AMN* ou *CUBN*, gènes qui codent pour les deux protéines appelées amnionless et cubiline respectivement(305, 306). Ces mutations conduisent à une diminution de l'activité de liaison du récepteur spécifique au complexe Cbl-FI et une réduction de l'affinité pour ce complexe.

Les symptômes de cette maladie comprennent un retard de croissance, une anémie mégalo-blastique, une protéinurie légère est présente chez la moitié des malades, des anomalies anatomiques dans les voies urinaires, des infections fréquentes et des dommages neurologiques (307).

- **Déficience en transcobalamine II**

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive dont le début de la petite enfance est caractérisé par une anémie mégalo-blastique, un retard staturo-pondéral, et une pancytopenie (308). En cas d'absence de traitement, le trouble peut entraîner un retard mental et des anomalies neurologiques. Dans cette pathologie le niveau de vitamine B12 ne diminue pas de façon remarquable (309, 310). Les mutations du gène *TCN2* entraînent une diminution de la synthèse de la TC ou un désordre de la capacité de TC mutée de se lier à la cobalamine(311).

- **Déficits congénitaux en enzymes intra-cellulaire**

Le déficit ou l'absence d'adenosylcobalamine II peut être la conséquence d'une mutation qui concerne la Cob(II)alaminreductase ou la Cob(I)alaminadenosyltransferase. La concentration sérique en Cbl est normale ainsi que la concentration en homocysteine. L'élévation d'AMM est retrouvée dans les urines. Le déficit combine en adénosylcobalamine et en méthylcobalamine II est dû à une mutation affectant l'aquacobalamine réductase.

Les symptômes sont majeurs, avec anémie, retard mental, démence et neuropathie périphérique. La concentration sérique en Cbl est normale mais il y a une chute de l'homocysteine sérique et une excrétion urinaire accrue d'AMM (277).

II.3.6.3. Manifestations biologiques et cliniques du déficit en vit B12

Il est important de distinguer le déficit clinique du déficit subclinique, car il existe des différences majeures entre ces deux états de carence. La carence clinique en cobalamine survient dans moins de 0,1% des adultes et 1-2% des personnes âgées (312). La plupart des cas identifiés de carence en vitamine B12 relèvent de la carence subclinique en cobalamine (SCCD). Cette condition se distingue de la déficience clinique par l'absence de symptômes cliniques ou des anomalies hématologiques, et légère ou modifications minimales des concentrations d'AMM ou d'homocystéine. La cause est généralement inconnue. L'évolution clinique du SCCD est statique et la progression clinique en carence est rare (273). Les manifestations cliniques sont extrêmement polymorphes et de gravité variable. L'atteinte est hématologique, digestive, gynéco-obstétricale et neuropsychiatrique (**tableau 15**)(282).

Sur le plan pratique, il faut noter que la carence en B12 peut mettre plusieurs années, de 5 à 10 ans entre le début de la carence et l'apparition de manifestations cliniques, dues à des réserves hépatiques importantes (> 1,5 mg) et le cycle entéro-hépatique (313, 314).

Tableau 15 : Principales manifestations de la carence en vitamine B12(284).

| |
|--|
| <p>Manifestations hématologiques</p> <p>Sang périphérique : macrocytose, anisocytose, hypersegmentation des neutrophiles, anémie macrocytaire arégénérative, thrombopénie, leucopénie, pancytopenie, stigmates d'hémolyses (augmentation des LDH, de la bilirubine libre, des ASAT, chute de l'haptoglobine), tableau de pseudomicroangiopathie thrombotique.</p> <p>Moelle : hypercellularité, augmentation des précurseurs érythroïdes, anomalie de la chromatine nucléaire, asynchronisme de maturation nucléocytoplasmique, karyorrhexie, résultats anormaux en cytométrie de flux et cytogénétique.</p> <p>Manifestations neuropsychiatriques</p> <p>Cerveau : altérations des fonctions supérieures, troubles cognitifs, syndrome cérébelleux.</p> <p>Moelle : sclérose combinée de la moelle.</p> <p>Système nerveux autonome : hypotension orthostatique, impuissance, incontinence.</p> <p>Système nerveux périphérique : neuropathie sensitive, atteinte des nerfs crâniens, atrophie du nerf optique, anosmie agueusie.</p> <p>Manifestations digestives</p> <p>Glossite de Hunter, perlèche, chéilite, douleurs abdominales, dyspepsie, nausées et vomissements, diarrhée, troubles fonctionnels intestinaux, ulcères cutanéomuqueux</p> <p>Manifestations gynéco-obstétricales</p> <p>Atrophie de la muqueuse vaginale, infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires Hypofertilité et fausses couches à répétition</p> |
|--|

LDH : Lactate Deshydrogénase , ASAT : Aspartate aminotransférase

Cependant il faut noter que les altérations hématologiques sont très caractéristiques et indicatrices de la carence en vitamine B12, au contraire des troubles neurologiques, beaucoup plus variés, et souvent les premiers et parfois seuls signes cliniques.

II.3.6.3.1. Manifestations hématologiques

La carence en vitamine B12 est responsable d'une anémie mégalo-blastique, caractérisée par une anémie macrocytaire, normochrome, arégénérative, avec mégalo-blastose médullaire (312). Il faut toutefois savoir que l'anémie est l'expression la plus tardive de la carence, et témoigne de réserves tissulaires effondrées. Elle s'accompagne d'une anisocytose due à un défaut de réplication de l'ADN par piégeage du 5-méthyl-THF

Le premier signe de la carence est la macrocytose. Elle apparaît avant l'anémie et résulte d'un asynchronisme de la maturation du cytoplasme et du noyau (315). Cette anémie peut être modérée ou sévère et les signes cliniques sont fonction de la rapidité de son installation et de l'intensité de la carence. L'anémie est arégénérative et peut être souvent associée à une thrombopénie et/ou à une leuconéutropénie. L'examen du frottis sanguin montre la présence de corps de Jolly et de polynucléaires hypersegmentés. Cette dernière anomalie est très précoce et très évocatrice d'une carence vitaminique (316).

II.3.6.3.2. Manifestations neuropsychiatriques

La carence en cobalamine peut affecter le système nerveux central (cerveau, moelle épinière et nerf optique) et le système nerveux périphérique (317). Les troubles neurologiques associés à la carence en vitamine B12 sont polymorphes. Ils comprennent la myélopathie, la neuropathie, les anomalies neuropsychiatriques, et moins souvent, l'atrophie du nerf optique (318).

Dans le système nerveux, la vitamine B12 agit comme coenzyme dans la réaction de méthylmalonyl-CoA mutase, qui est nécessaire pour la synthèse de la myéline (319). La carence en vitamine B12 entraîne donc une synthèse de la myéline défectueuse, conduisant à plusieurs dysfonctionnements du système nerveux central et périphérique. La première anomalie est habituellement une déficience sensorielle, se présentant le plus souvent sous forme de paresthésie distale et symétrique aux membres inférieurs fréquemment associée à l'ataxie (320). Les manifestations neuropsychiatriques telles que la perte de mémoire, la dépression, l'hypomanie, la psychose paranoïde avec hallucinations auditives et visuelles, la folie mégalo-blastique ont été décrites suite à une carence en cette vitamine (321). Il n'est toujours pas clair si une déficience légère ou modérée en B12 peut causer la démence et si la supplémentation de la diète avec B12 peut prévenir ou retarder l'apparition de démences comme la maladie d'Alzheimer (322).

II.3.6.4. Démarches diagnostiques

La démarche diagnostique qu'on propose chez l'adulte devant une carence en B12 est détaillée dans la **figure 27**. Cette démarche se veut avant tout pragmatique, en particulier chez les personnes âgées, en évitant les explorations invasives ou systématiques, voire « inutiles », comme par exemple le myélogramme systématique, qui est souvent uniquement réalisé à titre de documentation de la carence en B12, ou la gastroscopie de principe (282).

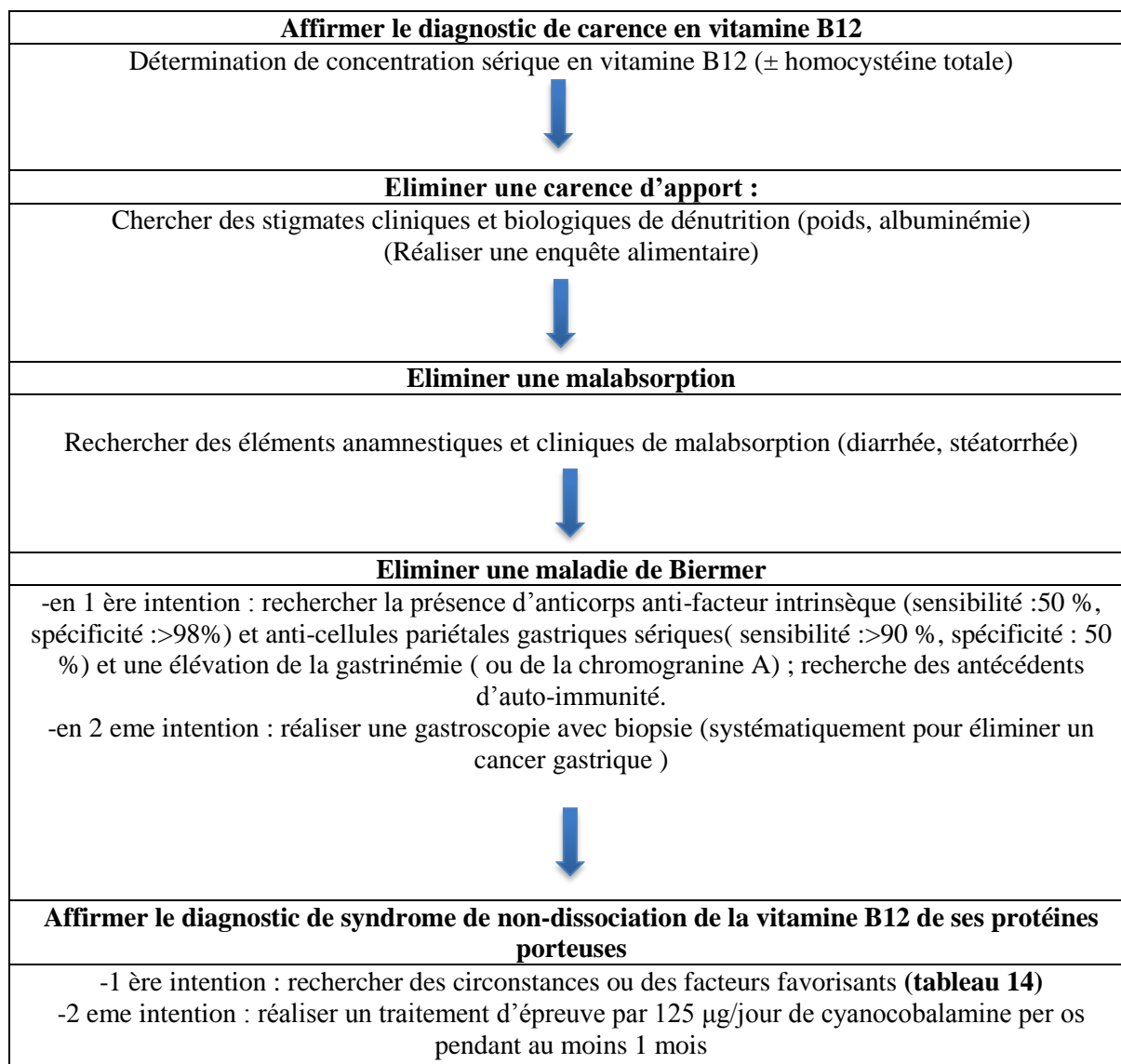


Figure 27 : Algorithme diagnostique d'une carence en vitamine B12 chez l'adulte (284, 299).

II.3.6.5. Traitement de la carence en vitamine B12

La prise en charge d'une carence en vitamine B12 comporte :

- Un traitement d'attaque d'un mois visant à apporter de la vitamine B12 aux cellules déficitaires et à former un stock.
- Un traitement d'entretien pour apporter aux cellules l'équivalent de leurs besoins en vitamine B12 si la pathologie ayant entraîné le déficit n'est pas réversible.

Plusieurs modes d'administration de vitamine B12 existent (**Figure 28**) : oral, sous-cutané (SC) ou intramusculaire (IM) (323). L'efficacité de l'administration par voie orale de la vitamine B12 dans la maladie de Biermer ou la malabsorption repose sur le fait qu'environ 1 à 2 % de la vitamine B12 est absorbée de manière passive. Néanmoins, en cas de problème d'observance, la substitution parentérale est recommandée. De même, en cas d'atteinte sévère (présence de signes neurologiques, pancytopénie), il semble raisonnable de recourir initialement à cette voie d'administration, puis discuter la voie orale en traitement d'entretien selon le souhait du patient. L'absence d'étude à long terme ne permet pas d'évaluer si un traitement par voie orale autre que journalier est assez efficace.

Les signes neurologiques s'améliorent lentement, en général après 3 mois, mais peuvent aussi être irréversibles. À l'inverse, au niveau hématologique, la réticulocytose apparaît vers le 8^{ème} jour, et l'hémoglobine et le VGM se normalisent entre 1 à 6 et la 8^{ème} semaine de traitement. Le dépistage d'une carence en vitamine B9 et en fer doit être effectué au diagnostic car souvent associées (284).

Administration parentéraleTraitement d'attaque :

Vitamine B12 : 1000 µg/jour pendant une semaine,

Puis 1000 µg/semaine pendant un mois

Traitement d'entretien :

Vitamine B12 : 1000µg/mois

(Jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

Administration par voie oraleTraitement d'attaque :

Pour les carences d'apport et les non-dissociations :

Vitamine B12 : 500 à 1000 µg/jour pendant 1 mois

Pour la maladie de Biermer :

Vitamine B12 : 1000µg/jour

Traitement d'entretien :

Pour les carences d'apports et les non-dissociation :

Vitamine B12 : 125 à 500 µg/jour

Pour la maladie de Biermer :

Vitamine B12 :1000 µg/jour

(Jusqu'à correction de la cause ou à vie dans la maladie de Biermer)

Figure 28 : Prise en charge thérapeutique d'une carence en vitamine B12 (284).

Partie pratique

Problématique

Selon l’OMS (2016), l’obésité est un problème mondial qui touche 1,9 milliards d’adulte à travers le monde. C’est une maladie chronique et évolutive qui correspond à un excès de masse grasse pouvant avoir des conséquences néfastes sur la santé somatique, psychologique et sociale. Cet excès de MG est apprécié de manière générale par le calcul de l’indice de Quetelet aussi appelé indice de masse corporelle (IMC).

L’alimentation du sujet obèse est généralement riche en énergie (graisses et en produits sucrés), mais pauvre en point de vue nutritionnel (vitamines, protéines, minéraux et fibres). L’augmentation des apports énergétiques majore les besoins en micronutriments, ce qui en accentue le risque de déficit. Les patients obèses ou en surpoids sont donc susceptibles de présenter des déficits ou des carences spécifiques (324). De plus, l’excès d’adiposité est associé à une inflammation chronique de bas grade qui concerne les adipocytes et les autres constituants du tissu adipeux. Ces altérations entraînent une variété de complications cliniques et biologiques tels que l’hypertension, la dyslipidémie et le diabète ainsi qu’à des carences nutritionnelles notamment en fer et en vitamine B12 (325) aboutissant ou pas à des anémies carencielles.

L’obésité a progressé rapidement dans les pays à revenu intermédiaire tels que les pays du Maghreb, dont l’Algérie, particulièrement chez les femmes. C’est ce qui a motivé la réalisation de ce modeste travail.

Objectifs de l’étude

➤ Objectif principal

L’objectif principal de notre étude est d’évaluer l’association entre la charge pondérale et les carences en fer et en vitamine B12 en comparant les taux plasmatiques du fer, ferritine, transferrine, coefficient de saturation, TIBC et la vitamine B12 d’un groupe de personnes obèses ou en surpoids, de la région de Tlemcen avec ceux d’un groupe de sujets de poids normal.

➤ Objectifs secondaires

- Description des caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sujets obèses et en surpoids concernés par l’étude

- Etudier et comparer entre les paramètres biochimiques, les variables hématologiques des sujets obèses ou en surpoids et les personnes à IMC normal.

But de l'étude

- Sensibiliser et attirer l'attention sur l'obésité et le surpoids et les conséquences qui s'en suivent.
- Contribuer à une meilleure prise en charge de l'obésité et du surpoids.

I. Matériel et méthodes

I.1. Type, lieu et calendrier de l'étude

Il s'agit de la réalisation d'une étude de type cas-témoin, au niveau du laboratoire de Biochimie CHU Tlemcen, qui s'est déroulée sur une période de 6 mois d'octobre 2018 jusqu'au avril 2019.

I.2. Population étudiée

Cette étude était constituée de 72 sujets volontaires sains, dont 54 femmes et 18 hommes. Les participants ont été stratifiés en deux groupes selon les critères de classification de l'OMS utilisant l'indice de masse corporelle comme suit :

- Un groupe de cas contenant 36 sujets obèses ou en surpoids dont l'IMC était supérieure ou égale à 25.
- Un groupe de témoins contenant 36 sujets de poids normal dont l'IMC était entre 18.5 et 24.99. Ces sujets ont été appariés en âge et en sexe avec ceux du groupe précédant.

I.3. Critères d'éligibilité

I.3.1. Critères d'inclusion

Avant l'inscription à l'étude tous les participants devaient répondre aux critères d'inclusions suivants :

- L'âge \geq à 18 ans
- Indice de masse corporelle (IMC) ≥ 25 kg / m² pour le groupe obèse (ou cas)
- Indice de masse corporelle (IMC) entre 18.5 et 24.99 pour le groupe témoin
- Ne présentant aucune pathologie chronique associée
- Accepter librement de manière verbale ou écrite de participer à l'étude

I.3.2. Critères de non inclusion

N'étaient pas inclus dans l'étude :

- Les sujets âgés de plus de 65 ans ou de moins de 18 ans
- Les sujets ayant un IMC < 18,5 Kg/m²
- Les sujets souffrants de maladies cardiovasculaires, métaboliques, dégénératives ou respiratoires
- Les sujets souffrants de maladies inflammatoires chroniques
- Les sujets qui prennent des suppléments à base de Fer ou de vitamine B12
- Les sujets ayant pris les IPP et les anti-H2 de façon intermittente au cours des trois mois avant le prélèvement.
- Les sujets ayant fait un don de sang récemment
- Les femmes enceintes et les femmes ménopausées
- Les alcooliques
- Les sujets ayant des antécédents de cancer et de chimiothérapies

I.4. Critères d'exclusion

Etaient exclus de l'étude :

- Les sujets présentant une hypertension artérielle
- Les sujets ayant un bilan hépatique et/ou rénal perturbé
- Les patients ayant un HbA1c supérieure aux normes (7% selon la fédération Française des diabétiques)

I.5. Aspect éthique

Notre étude a été réalisée après autorisation du chef de service de biochimie du CHU de Tlemcen, ainsi que l'accord des patients par un consentement verbal. La confidentialité des résultats a été respectée.

I.6. Recueil des données

Le recueil des informations a été réalisé à l'aide d'une fiche de renseignement que nous avons élaboré et remplie (**Annexe 1**).

L'étude a été réalisée comme suit : Pour chaque patient, nous avons relevé :

➤ Des données d'ordre sociodémographiques

- Age
- Sexe
- Situation matrimoniale
- Niveau d'éducation
- Profession

➤ Des données d'ordre cliniques

- Antécédents Médicaux et chirurgicaux
- Antécédents de traumatisme ou d'hémorragie
- Infection récente
- Traitements médicamenteux ou autres suppléments
- Phytothérapie

➤ L'évolution pondérale

- Prise ou perte de poids

➤ L'activité physique

- L'activité physique a été évaluée selon le questionnaire de Ricci et Gagnon (**Annexe 2**) (326), par le calcul du score obtenu. Ce questionnaire classe les sujets en « sédentaires », « actifs » et « très actifs », suivant les scores obtenus : < 15 points ; entre 15 et 32 points et > 32 points respectivement.

➤ La qualité de vie

- Tabac
- Consommation d'alcool

➤ Mesures anthropométriques

- La taille (en position debout sans chaussures) et le poids des patients ont été mesurés pour calculer l'IMC selon l'équation suivante $IMC = \text{poids (kg)} / \text{taille (m}^2\text{)}$.

- Le tour de taille et le tour des hanches ont été mesurés selon les recommandations de l’OMS, et le rapport TT/TH a été calculé.
 - La prise de tension à l’aide d’un tensiomètre manuel.
- **L’alimentation**
- Les aliments riches en fer et/ou en vitamine B12
 - Les autres nutriments dans la diète qui activent ou inhibent l’absorption du fer et de la vitamine B12 dans l’organisme (les fruits riches en vitamine C, le thé et le café...)
- **Concernant les femmes**
- Age de puberté
 - Durée et abondance des menstruations périodiques
 - S’il s’agit de femmes ménopausées ou non.
 - La prise des contraceptifs oraux et la durée de contraception.
 - Nombre d’enfants
 - Antécédents d’avortement naturel ou provoqué

I.7. Recueil des échantillons

I.7.1. Conditions du prélèvement

Les prélèvements sanguins ont été réalisés au niveau du service de biochimie le matin après un jeûne de 12 H au niveau de la veine du pli du coude. Environ 10 ml du sang ont été recueillis et divisés sur 4 tubes :

- 2 tubes EDTA : 1 pour la numération de formule sanguine et 1 pour le dosage de l’hémoglobine glyquée HbA1c.
- 2 tubes héparinés : 1 pour le bilan biochimique de base et 1 tube pour la ferritine, la transferrine, la TIBC et la vitamine B12.

Pour assurer la traçabilité de nos résultats, les tubes étaient identifiés par le nom, le prénom du patient et un numéro d’enregistrement.

I.7.2. Phase pré-analytique

- Les tubes héparinés ont été centrifugés dans une centrifugeuse de type **Human HuMax 14K® (Figure 29)** avec une vitesse de 4000 tours par minute pendant une durée de 5 minutes, puis les plasmas (le surnageants dans les 2 tubes) ont été décantés, à l'aide d'une micropipette, dans des godets réactionnels et placés dans l'automate pour la phase du dosage.
- Un tube EDTA était directement placé dans l'automate pour le dosage de L'Hb1Ac.
- Un tube EDTA était directement placé dans l'automate pour la NFS.
- En cas d'absence d'un paramètre au laboratoire on congelait les sérums à -80° dans des tubes secs, et on les décongelait le jour du dosage.



Figure 29 : Centrifugeuse HuMax 14K®.

Les différentes manipulations sont regroupées dans les **figures (30,31)** suivantes :



Figure 30 : Phase pré-analytique : La centrifugation des prélèvements recueillis.



Figure 31 : Phase pré-analytique : La décantation des sérums.

I.8. Paramètres étudiés et méthodes de dosage

I.8.1. Paramètres étudiés

- Bilan martial : fer sérique, ferritine, transferrine, TIBC, coefficient de saturation.
- La vitamine B12.
- Bilan hématologique : NFS
- Les paramètres biochimiques suivants : Glycémie, HbA1c, triglycérides, cholestérol total, ASAT, ALAT, urée et créatinine ont également été dosés pour s'assurer que les patients recrutés répondaient aux critères d'inclusions et ne

présentaient aucun désordre métabolique : diabète, dyslipidémie ni une pathologie rénale ou hépatique.

Les paramètres : Glycémie, triglycérides, cholestérol total, Fer sérique, ASAT, ALAT, urée et créatinine ont été dosés directement depuis le plasma sur un automate **SIEMENS ADVIA 1800**® (Figure 32).



Figure 32 : SIEMENS ADVIA 1800®

Le dosage de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) a été réalisé sur un automate **BIO-RAD D-10**™ (Figure33).



Figure 33 : BIO-RAD D-10™

Le dosage de la ferritine et vitamine B12 a été réalisé sur un automate SIEMENS IMMULITE R 2000 XPI® (Figure 34).



Figure 34 : SIEMENS IMMULITE R 2000 XPI®

Le dosage de la transferrine et la TIBC a été réalisé sur un automate SIEMENS Dimension RxL Max® (Figure 35).



Figure 35 : SIEMENS Dimension RxL Max®

La numération de la formule sanguine a été réalisée sur **SIEMENS ADVIA 2120 i**® (Figure36).

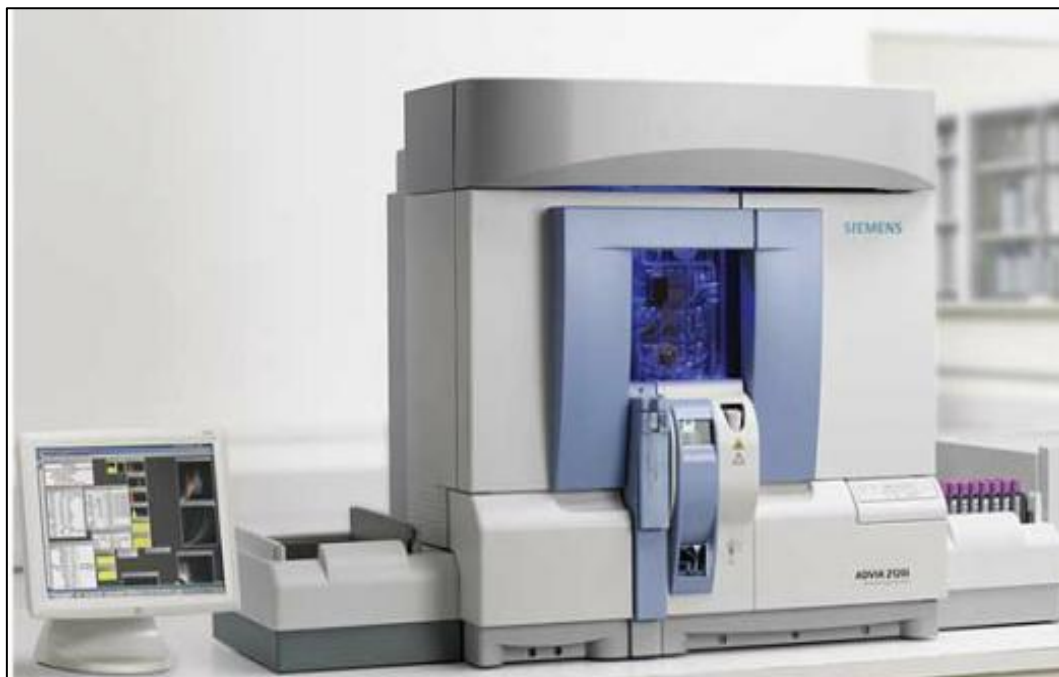


Figure 36 : SIEMENS ADVIA 2120 i®

I.8.2. Méthodes de dosage

Avant de traiter tout échantillon, l'automate doit être étalonné en utilisant des calibrateurs spécifiques pour chaque paramètre biochimique, fournis dans les kits de tests. Ensuite des contrôles lyophilisés SIEMENS® et BIO-RAD™ reconstitués par l'eau distillée, permettent de rendre des résultats sûrs et fiables, en toute confiance, c'est le contrôle de la qualité.

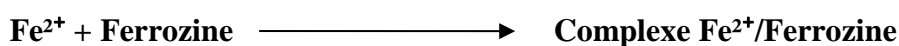
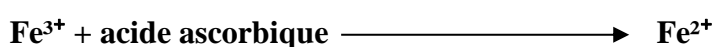
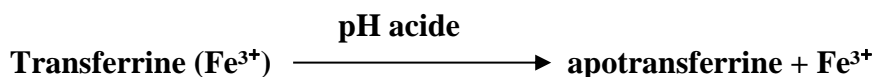
➤ **Bilan martial**

– **Fer sérique**

La méthode Iron₂ (IRON₂) est basée sur les travaux d'Artiss et al. et de Siedel en milieu acide, le fer est dissocié de la transferrine et réduit en fer ferreux. Le fer ferreux est ensuite complexé avec un chromogène. Une mesure colorimétrique peut alors être effectuée. Cette procédure permet de mesurer le fer directement sans passer par une étape de précipitation protéique et sans risque d'interférence de cuivre endogène. Cette méthode contient des concentrations élevées de chlorhydrate de guanidine et de détergent visant à prévenir le

phénomène de précipitation protéique avec les échantillons de plasma et ceux contenant des concentrations élevées de para protéines.

En milieu acide, le fer ferrique est dissocié de sa protéine de transport (la transferrine) et réduit simultanément en fer ferreux. Le fer ferreux est alors complexé avec la ferrozine, un indicateur sensible de la présence de fer, et donne un chromophore coloré dont le pic d'absorption se situe à 571/658 nm.



Code de réactif : 74077

– Ferritine

C'est un test de chimiluminescence immunométrique en deux étapes, en phase solide sur analyseur de type IMMULITE 2000 permettant la détermination quantitative in vitro de la ferritine dans le sérum humain.

L'échantillon est mélangé au réactif R1 (tampon) puis au R2 (anticorps anti-ferritine fixés sur des particules de latex) entraîne du déclenchement de la réaction : les anticorps anti-ferritine liés au latex réagissent avec l'antigène de l'échantillon avec formation de complexes antigènes-anticorps.

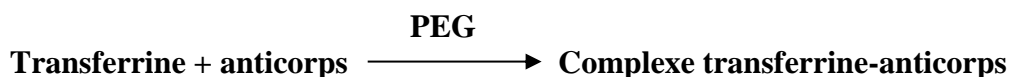
– Transferrine

Le dosage a été effectué sur un analyseur de chimie automatisé (SIEMENS) Dimension en utilisant le réactif TRNF Flex, référence : DF103.

La méthode TRNF est un test diagnostique in vitro conçu pour la mesure quantitative de la transferrine (TRNF) dans le plasma hépariné humain, cette méthode est basée sur le principe suivant :

C'est un dosage turbidimétrique quantitatif utilisant une détection en point final, fondée sur la précipitation de la transferrine par son anticorps polyclonal. La transferrine présente dans

le sérum ou le plasma réagit avec son anticorps pour former des complexes immuns. L'ajout de polyéthylène glycol accélère la formation de ces complexes. On mesure la turbidité produite grâce à une technique bichromatique en point à 340 et 700 nm. L'augmentation de la turbidité est proportionnelle à la concentration de transferrine dans l'échantillon et les résultats sont signalés en unité d'analytes (mg/dl ou g/l).



– TIBC

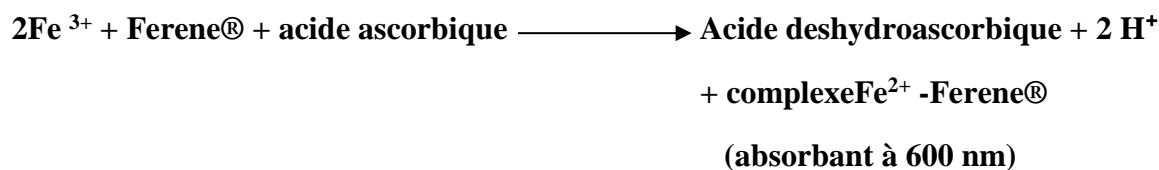
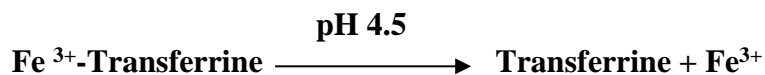
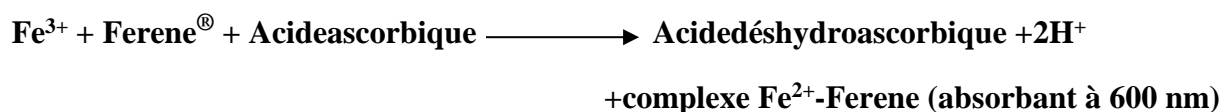
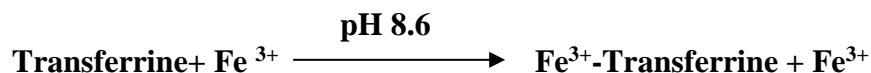
La capacité totale de fixation du fer (TIBC) est une mesure de la capacité totale de liaison du fer de la transferrine dans le sérum. La mesure du fer et la TIBC présents dans le sérum est largement utilisée dans le diagnostic et le traitement de l'anémie ferriprive et de troubles inflammatoires chroniques.

Ce dosage a été effectué sur un analyseur de chimie automatisé (SIEMENS) Dimension en utilisant le réactif IBCT Flex, référence : DF84.

La méthode TIBC est un test diagnostique in vitro conçu pour la mesure quantitative de la capacité totale de liaison du fer dans le plasma humain, cette méthode est basée sur le principe suivant :

L'échantillon dans le sérum est automatiquement mélangé avec une solution de fer ferrique, qui sature tous les sites de liaison du fer de la transferrine. Dans des conditions non acides (pH 8.6) ; seul le fer saturant non lié en excès peut être réduit en fer ferreux par l'acide ascorbique et former un complexe bleu avec Ferene®. L'ajout subséquent d'acide (pH final de 4.5) libère le fer lié à la transferrine ; ce fer supplémentaire est réduit en fer ferreux par l'acide ascorbique et forme une plus grande quantité de complexe bleu avec Ferene®. L'augmentation de l'absorbance lors du passage du pH 8.6 au pH 4.5, mesurée grâce à une technique bichromatique (600, 700 nm) en point final, est proportionnelle à la concentration de fer lié à la transferrine et donc à la capacité de liaison du fer (totale) de l'échantillon de sérum.

Ferene® c'est le composé : 3-(2-pyridyl) 5,6-bis(2-(5 – acide sulfonique))-1, 2,4- triazine sel de disodium.



– Coefficient de saturation

Le coefficient de saturation a été calculé à partir des taux de la transferrine par la formule suivante :

$$\text{Le coefficient de saturation (Cs)} = \text{Fer sérique } (\mu\text{mol/L}) / \text{TIBC } (\mu\text{mol/L})$$

Remarque :

$$\text{TIBC } (\mu\text{mol/L}) = \text{transferrine (g/L)} * 25$$

$$\text{Facteur de conversion : } \mu\text{mol/L} = \mu\text{g/dL} * 0.1790$$

➤ Vitamine B12

Principe de la méthode :

Le dosage a été effectué sur analyseur IMMULITE 2000 ; est un immunodosage en phase solide par compétition utilisant une technologie de chimiluminescence enzymatique et comprenant une procédure automatisée de dénaturation alcaline.

L'IMMULITE 2000 réalise un seul cycle de traitement de l'échantillon clinique de sérum ou de plasma additionné de dithiothréitol (DTT) et d'une solution de soude/ cyanure de potassium (NaOH/KCN), dans un tube à essai ne contenant aucune bille. Au terme de 30 minutes d'incubation, l'échantillon traité est transféré dans un second tube de réaction contenant un facteur intrinsèque de porc (FI) et une bille de polystyrène revêtue de vitamine B12. Lors des 30 minutes d'incubation suivantes, la vitamine B12 libérée par les protéines porteuses endogènes pendant le prétraitement de l'échantillon entre en compétition avec la vitamine B12

immobilisée aux fins de fixation au FI de porc. L'anticorps anti-facteur intrinsèque marqué par la phosphatase alcaline va se fixer à la fois sur le facteur intrinsèque fixé sur la vitamine B12 présente dans l'échantillon et sur celui lié à la vitamine B12 qui recouvre la bille de polystyrène, au cours des 30 dernières minutes d'incubation. Le conjugué enzymatique non lié est éliminé par un lavage accompagné de centrifugation. Le substrat chimiluminescent est alors ajouté. La quantité de lumière émise est donc inversement proportionnelle à la concentration de vitamine B12 présente dans l'échantillon.

➤ **Bilan hématologique**

– **NFS :**

Numération formule sanguine est réalisé sur analyseur de chimie automatisé ADVIA[®]2120 i, un cytomètre de flux qui utilise la diffraction lumineuse sous deux angles, la lyse différentielle des leucocytes et la coloration de la myéloperoxydase pour caractériser les cellules. Il a la particularité d'utiliser un double principe, la cytochimie en flux et l'analyse de la densité nucléaire pour distinguer les populations leucocytaires.

Il mesure les paramètres suivants : GR, GB, Plq, Hb, VGM, CHCM et 5 sous populations leucocytaires. De plus, il calcule les paramètres suivant :Hb ,Hte , TCMH, CCMH.

Les paramètres étudiés dans ce mémoire Sont : Hb, CCMH, VGM.

➤ **Hémoglobine glyquée**

Ce dosage a été effectué sur un système de test d'hémoglobine automatisé Bio-Rad D-10, il fournit une méthode intégrée pour la séparation et la détermination du pourcentage relatif d'hémoglobines spécifiques dans le sang total. La séparation est basée sur les principes de la chromatographie en phase liquide à haute performance.

• **Principe du test**

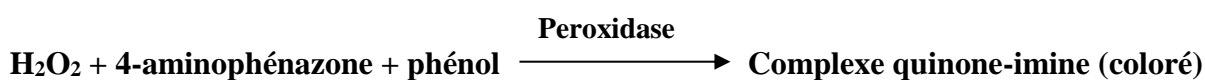
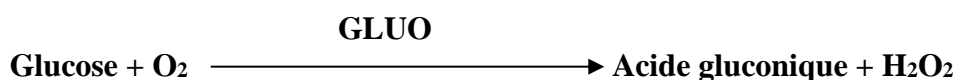
Le D-10 utilise les principes de la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) par échange d'ions. Les échantillons sont automatiquement dilués et injectés dans la cartouche d'analyse. Le D-10 délivre à la cartouche un gradient tampon programmé de force ionique croissante. Les hémoglobines sont séparées en fonction de leurs interactions ioniques avec le matériau de la cartouche. Les hémoglobines séparées passent ensuite dans la cellule à circulation du photomètre à filtre, où les variations d'absorbance à 415 nm sont mesurées.

➤ Les Autres paramètres biochimiques

Le dosage des autres paramètres biochimiques a été effectué sur un analyseur de chimie automatisée ADVIA Chemistry système 1800® selon les principes suivants :

– Glucose

La méthode Glucose-oxidase (GLUO) est basée sur la méthode de Keston modifiée. Le glucose est dosé après oxydation enzymatique en présence de glucose-oxydase. La peroxyde d'hydrogène qui se forme entre en réaction catalytique sous l'action de la peroxydase et réagit avec le phénol et la 4-aminophénazone pour former un indicateur quinone-imine de coloration rouge-violet.

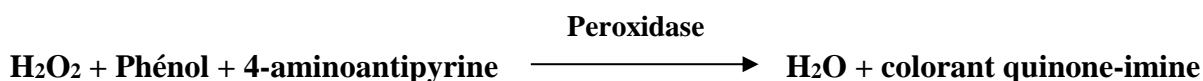
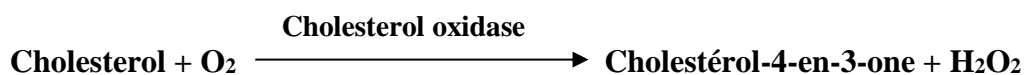


Code du réactif : 74020

– Cholestérol

La méthode cholestérol (CHOL) est basée sur une technique enzymatique faisant appel à une conversion par le cholestérol estérase et la cholestérol oxydase, appréciée au point de virage du réactif Trinder.

Les esters de cholestérol sont hydrolysés par la cholestérol estérase en cholestérol et en AGL. Le cholestérol est converti en cholestérol-3-one par la cholestérol oxydase en présence d'oxygène pour former du peroxyde d'hydrogène. Un complexe coloré se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminoantipyrine et du phénol sous l'action catalytique de la peroxydase. L'absorbance du complexe est mesurée au point de virage de la réaction à 505/694 nm.

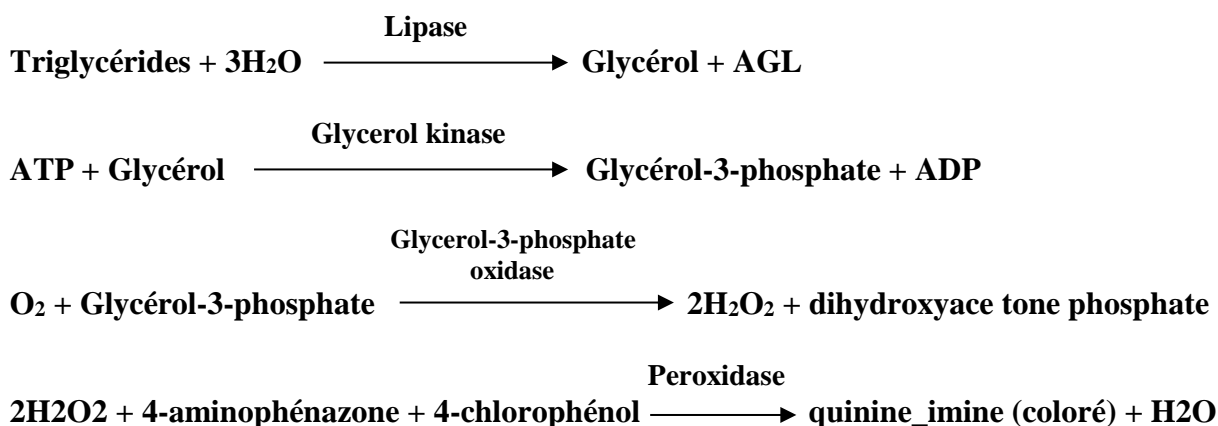


Code du réactif : 74014

– Triglycérides

La méthode de triglycérides (TRIG) est basée sur la réaction enzymatique en trois étapes de Fossati avec une réaction de Tindler en point terminal. La procédure qui utilise un réactif unique quantifie les triglycérides totaux y compris les monos et les diglycérides ainsi que les fractions libres du glycérol.

Les triglycérides sont transformés en glycérol et en AGL par la lipase. Le glycérol est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate par la glycérol kinase, puis en peroxyde d'hydrogène par la glycérol-3-phosphate-oxydase. Un complexe se forme à partir du peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone et du 4-chlorophénol sous l'influence catalytique de la peroxydase. L'absorbance du complexe est mesurée au point de virage de la réaction à 505/694nm.

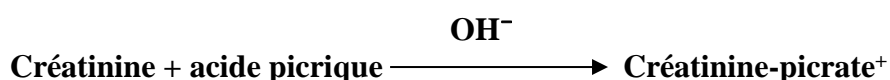


Code du réactif : 74023

– Créatininémie

La méthode Créatinine (CREA) est basée sur la réaction de l'acide picrique avec la créatinine dans un milieu alcalin, comme indiqué dans la procédure originale de Jaffé.

La créatinine réagit avec de l'acide picrique et forme alors un complexe coloré. La vitesse de formation du complexe est mesurée à 505/571 nm. Elle est proportionnelle à la concentration de la créatinine.

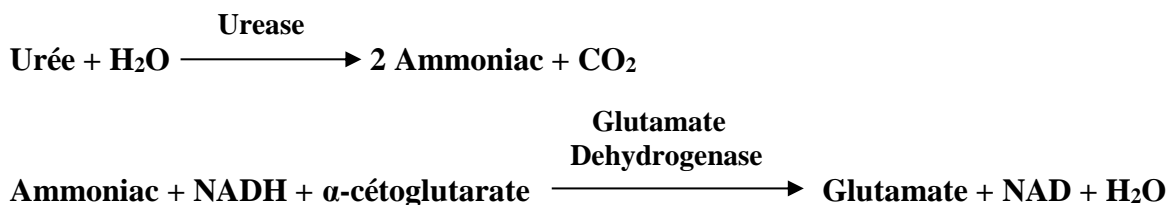


Code du réactif : 74016

– Urémie

La méthode ADVIA Azote uréique (UN) est basée sur la réaction enzymatique de Roch-Ramel, qui fait intervenir l'uréase et la glutamate déshydrogénase.

L'urée est hydrolysée en présence d'eau d'uréase pour former l'ammoniac et du dioxyde de carbone. L'ammoniac réagit avec le 2-oxoglutarate en présence de la glutamate déshydrogénase et du NADH, L'oxydation du NADH en NAD est mesurée en cinétique inverse à 340/410 nm.

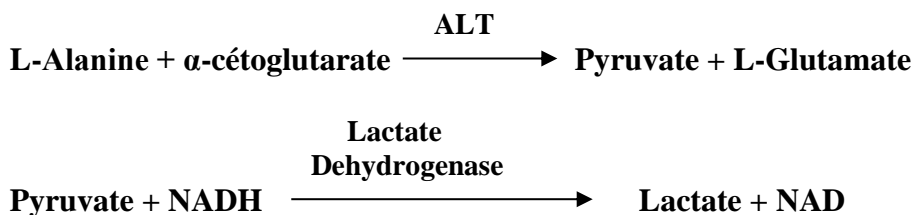


Code du réactif : 74022

– Alanine aminotransférase (ALT)

La méthode de dosage de l'alanine aminotransférase (ALT) est basée sur les travaux de Wroblewski et Ladue. Cette procédure a été modifiée par la suite par H.I Bergmeyer.

La réaction est initiée par l'ajout d' α -cétoglutarate en tant que second réactif. La concentration en NADH est mesurée par son absorption à 340/410 nm et le taux de diminution d'absorption est proportionnel à l'activité de l'alanine aminotransférase.

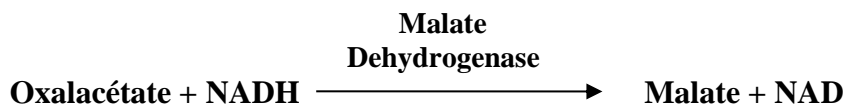


Code réactif : 74046

– Aspartate aminotransférase ASAT

La méthode aspartate aminotransférase (AST) est basée sur les travaux de Karmen. Cette procédure a été modifiée par la suite par H.U Bergmeyer. Les réactifs AST sont formulés conformément aux recommandations de l'IFCC.

La concentration en NADH est mesurée par son absorbance à 340/410 nm. Le taux de diminution de l'absorbance étant proportionnel à l'activité AST. La réaction est déclenchée par l'ajout d' α -cétoglutarate en tant que second réactif.



Code de réactif :74045

I.9. Critères de jugement

Les critères de jugement des différents paramètres dosés sont résumés dans le **tableau** suivant :

Tableau 16 : Critères de jugement des différents paramètres dosés.

| Paramètres | Normes | Unité |
|----------------------------------|--------------------------------|------------------|
| Fer sérique | 50-170 | $\mu\text{g/dL}$ |
| Ferritine | Homme 30-150 Femme 10-150 | ng/mL |
| Transferrine | 2-4 | g/L |
| TIBC | 250-450 | mg/dL |
| Coefficient de saturation | Homme : 20-40 Femme : 15-35 | % |
| Vitamine B12 | 193-982 | pg/mL |
| NFS : | | |
| Hb | 12-18 | g/dL |
| VGM | 80-99 | fL |
| CCMH | 32-36 | g/dL |
| HbA1c | 4.4-7.5 | % |
| Cholestérol total | 1.30-2.00 | g/L |
| Triglycérides : TG | 0.40-1.50 | g/L |
| Urée sanguin | 0.15-1.50 | g/L |
| Créatinine | 0.50-1.30 | mg/dL |
| ASAT | 0-45 | UI/L |
| ALAT | 0-45 | UI/L |

I.10. Analyses statistiques

La saisie, l'analyse des données et les représentations graphiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS version 21 pour Windows et Excel 2019.

Les résultats ont été exprimés en pourcentage pour les variables qualitatives et en moyenne \pm l'écart-type pour les variables quantitatives.

Le test t de Student pour échantillons indépendants a été utilisé pour la comparaison des moyennes entre les 2 groupes de l'étude. Tandis que, la comparaison entre les pourcentages a été réalisée par le test de Khi 2. Une valeur $p \leq 0.05$ a été considérée comme statistiquement significative.

II. Résultats

II.1. Description de la population

II.1.1. Caractéristiques sociodémographiques

II.1.1.1. Age

La moyenne d'âge des sujets recrutés était de $27.97 \pm 6,49$ ans avec des extrêmes allant de 18 à 46 ans. Cet intervalle était divisé en 3 tranches de fréquences variables. Un maximum de fréquence fut observé dans la tranche d'âge comprise entre 18 et 28 ans (55,6%), suivis par celle comprise entre 29-39 ans (37,5%), et la fréquence la plus basse était constatée dans la tranche d'âge allant de 40 à 50 ans (6,9%) (**Figure 37**).

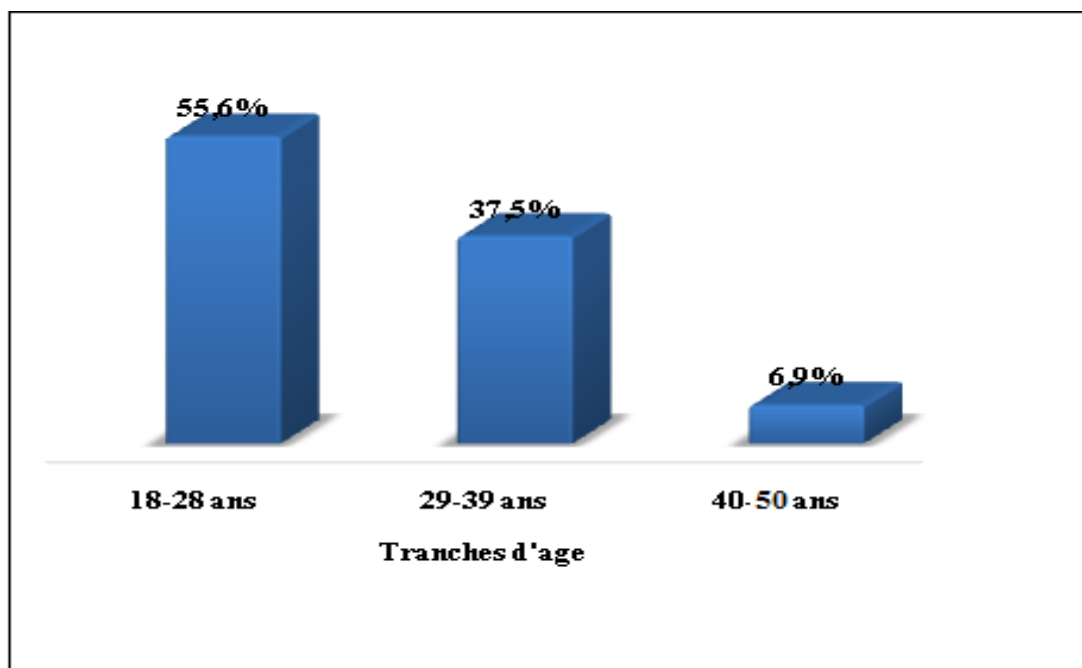


Figure 37 : Répartition des sujets selon les tranches d'âge.

La comparaison des moyennes d'âge des deux groupes de la présente étude était statistiquement non significative ($p > 0.05$), du fait que l'âge faisait partie des critères de sélection de nos témoins.

II.1.1.2. Sexe

Notre population d'étude était constituée de 54 femmes et 18 hommes, avec des pourcentages respectifs de 75% et 25% (**Figure 38**). Ce qui montre une prédominance féminine avec un sexe ratio (Homme/Femme) de 0,33.

La comparaison des deux groupes de l'étude en fonction du sexe serait inutile, puisque le sexe était aussi un paramètre de choix de nos témoins.

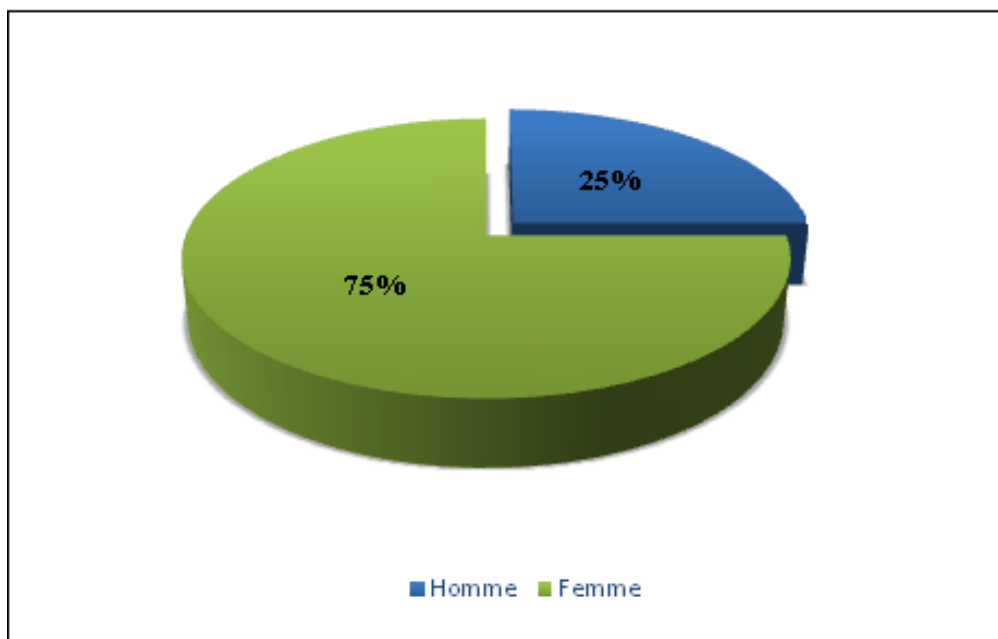


Figure 38 : Répartition des sujets selon le sexe.

II.1.1.3. Niveau d'instruction

L'enquête sur le niveau d'instruction de la population échantillonnée, indique que 69.4% des cas avaient un niveau d'instruction supérieur, 5.6% d'entre eux étaient titulaire d'une formation professionnelle, 11.1% avaient un niveau d'étude secondaire, 13.9 % moyenne et aucun d'entre eux avait un niveau primaire ou était analphabète (**Figure 39**).

Dans la population témoin, la majorité avait un niveau d'étude supérieur (88.9%), 5.6% un niveau secondaire, 5.6 % un niveau primaire et nul d'entre eux n'a été analphabète ou avait un niveau moyen ou a bénéficié d'une formation professionnelle (**Figure 39**).

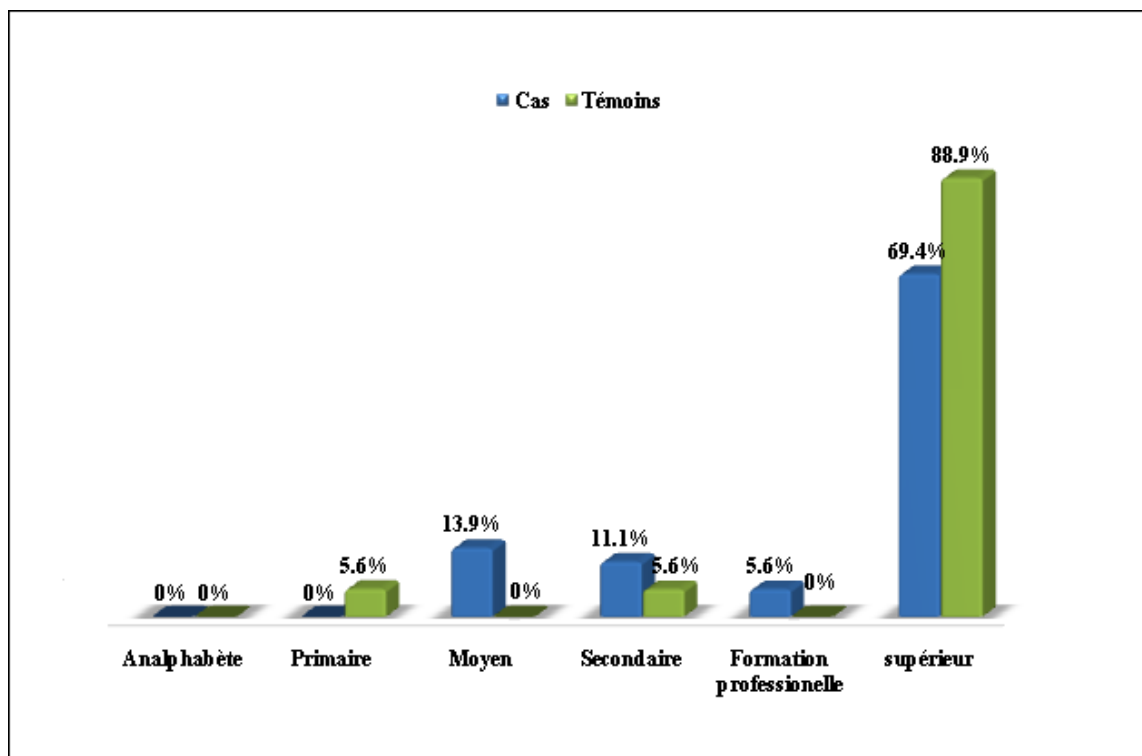


Figure 39 : Répartition des groupes en fonction du niveau intellectuel.

La différence entre le niveau d'éducation des deux groupes est statistiquement non significative ($p > 0.05$).

II.1.1.4. Fonctions

La distribution des cas selon leurs fonctions indique que ces patients étaient des étudiants dans 44.4% des cas, employés dans 41.7%, sans profession dans 11.1 % des cas et 2.8% remplissaient d'autres professions soient agriculteurs, entrepreneurs ou d'autres activités libres (**Figure 40**).

Quant au groupe des témoins, la plupart des sujets étaient aussi des étudiants (52.8%) ; 33.3% remplissaient une fonction étatique (employés), 8.3% d'entre eux étaient sans profession et 5.6 % exerçaient d'autres professions (**Figure 40**).

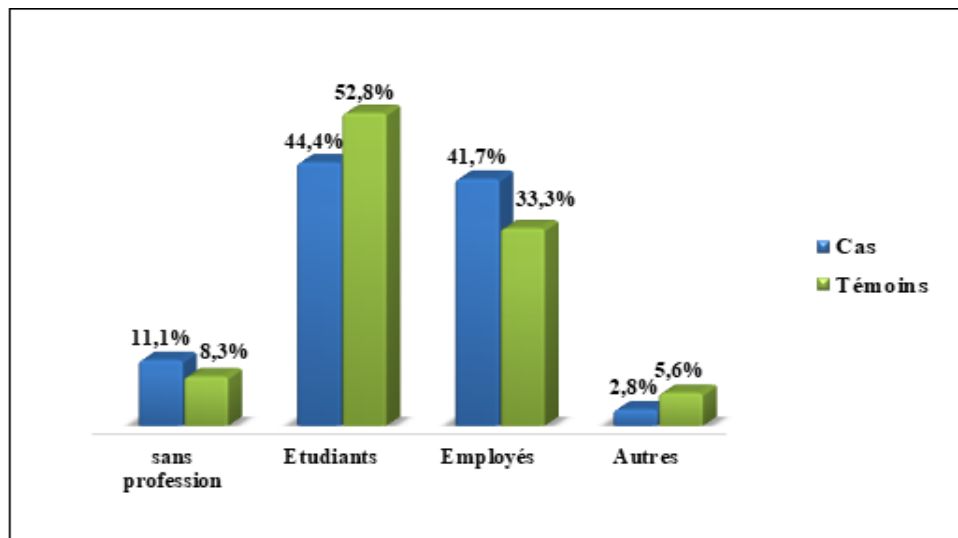


Figure 40 : Répartition des deux groupes en fonction de l'activité professionnelle.

L'analyse statistique n'a montré aucune différence entre l'activité professionnelles des deux groupes ($p > 0.05$).

II.1.1.5. Etat civil

La distribution des cas recrutés selon leur situation matrimoniale révèle que 61.1% étaient célibataires, 36,6% mariés, et seulement 2.8 % étaient veufs (**Figure 41**).

Au sein de la population témoin, la majorité était célibataires (63.9%), et seulement 36,1% étaient mariés (**Figure 41**).

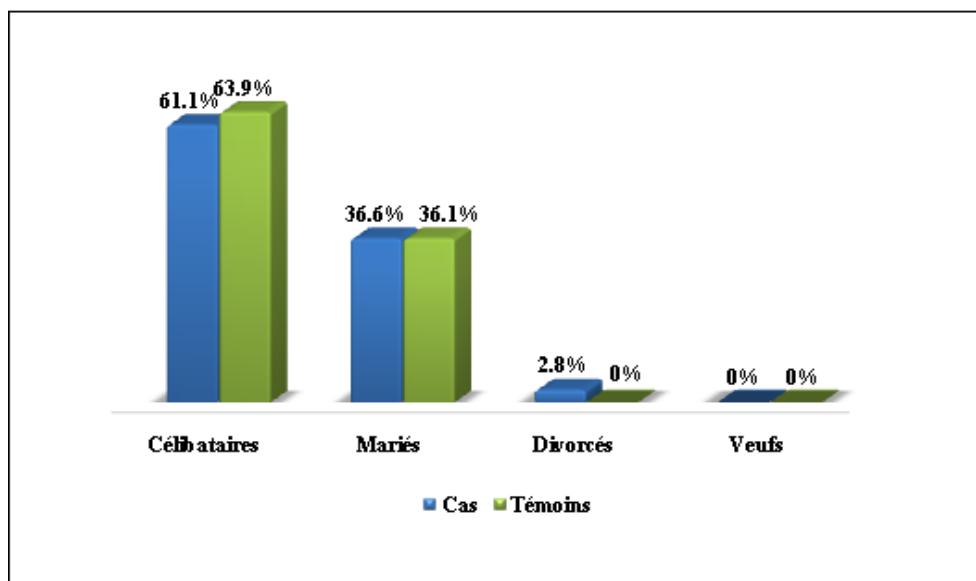


Figure 41 : Répartition des deux groupes en fonction de l'état civil.

La différence entre les deux groupes est statistiquement non significative ($p > 0.05$).

II.1.2. Paramètres de corpulence des groupes d'étude

II.1.2.1. Mesures anthropométriques

Les résultats obtenus de l'analyse statistique des mesures anthropométriques sont représentés dans le **tableau 17**. La différence entre les moyennes de poids, IMC, TT et TH des deux groupes de l'étude est nettement significative ($p=0.000$), les valeurs de ces mesures étaient beaucoup plus élevées chez les cas. Cependant, la moyenne des tailles et celle des ratio TT/TH n'étaient pas statistiquement différentes entre les cas et les témoins.

Tableau 17 : Analyse des mesures anthropométriques des deux groupes d'étude.

| Cas/Témoins | Groupes | N | Moyenne | Ecart-type | T | P | $p<0,05^*$ |
|-----------------------------|----------------|----|----------|------------|--------|-------|------------|
| Poids | Cas | 36 | 83.67 | 13.367 | 8.466 | 0.000 | * |
| | Témoins | 36 | 61.94 | 7.638 | | | |
| Taille | Cas | 36 | 1.6650 | 0.09413 | -0.478 | 0.634 | |
| | Témoins | 36 | 1.6747 | 0.07751 | | | |
| IMC | Cas | 36 | 30.0964 | 3.35424 | 12.188 | 0.000 | * |
| | Témoins | 36 | 22.0665 | 2.09158 | | | |
| Tour de taille (TT) | Cas | 36 | 93.9444 | 11.65196 | 5.843 | 0.000 | * |
| | Témoins | 36 | 78.7500 | 10.37614 | | | |
| Tour de hanches (TH) | Cas | 36 | 113.2917 | 7.30985 | 6.943 | 0.000 | * |
| | Témoins | 36 | 97.6667 | 11.35404 | | | |
| Ratio TT/TH | Cas | 36 | 0.8299 | 0.09429 | 0.676 | 0.501 | |
| | Témoins | 36 | 0.8134 | 0.11213 | | | |

II.1.2.2. Classes d'IMC dans le groupe des cas

Selon la classification de l'OMS, le groupe des cas a été classé en 3 sous-groupes en fonction de leurs IMC ; La moitié de ces sujets étaient modérément obèses (50%), 41.7 % étaient en surpoids et seulement 8.3% présentaient une obésité sévère (**Figure 42**).

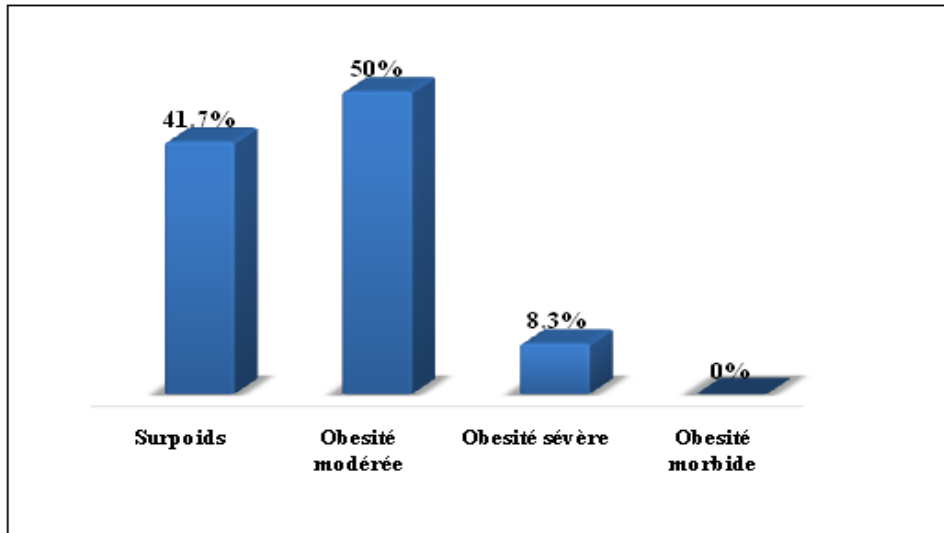


Figure 42 : Distribution des cas en fonction de l'IMC.

II.1.2.3. Obésité androïde

Conformément à la définition de l'obésité androïde ; $TT \geq 102$ chez ♂ et ≥ 88 cm chez ♀, 69,44% des cas et 8,33% des témoins souffraient de l'obésité abdominale (**Figure 43**)

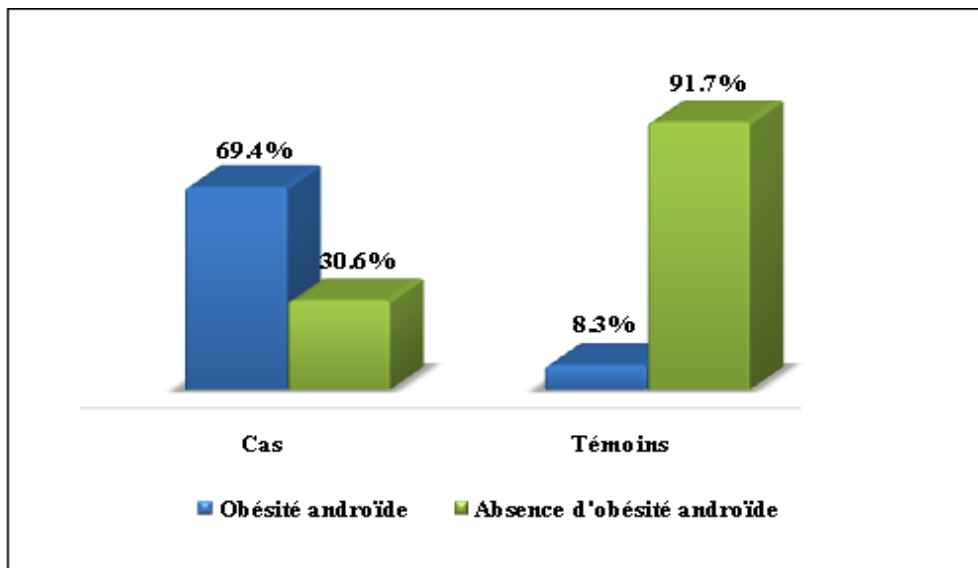


Figure 43 : Distribution de la population suivant la présence ou l'absence d'obésité androïde.

II.1.3. Activité physique et sportive

Sur la base des scores obtenues par le questionnaire de Ricci et Gagnon (**Annexe 2**), l'activité physique est significativement plus faible chez les cas que les témoins. En effet, 55.6% des cas étaient sédentaires, 38.9% étaient actifs, et 5.6% seulement étaient très actifs. Par ailleurs, 33.3% des témoins étaient sédentaires, 44.4% actifs et 22% très actifs (**Figure 44**).

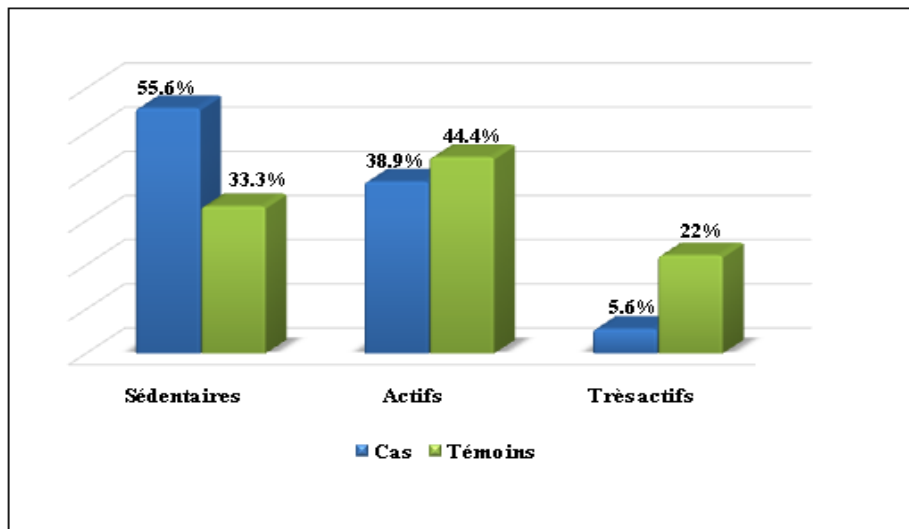


Figure 44 : Distribution des groupes selon leur activité physique et sportive.

II.1.4. Alimentation

Il faut noter que 79.2 % de la population étudiée prenaient de la viande rouge (77.8 % des témoins et 80.6 % des cas) et 93.1 % prenaient des volailles et des œufs (94.4% des témoins et 91.7% des cas) de façon hebdomadaire (**Figure 45**).

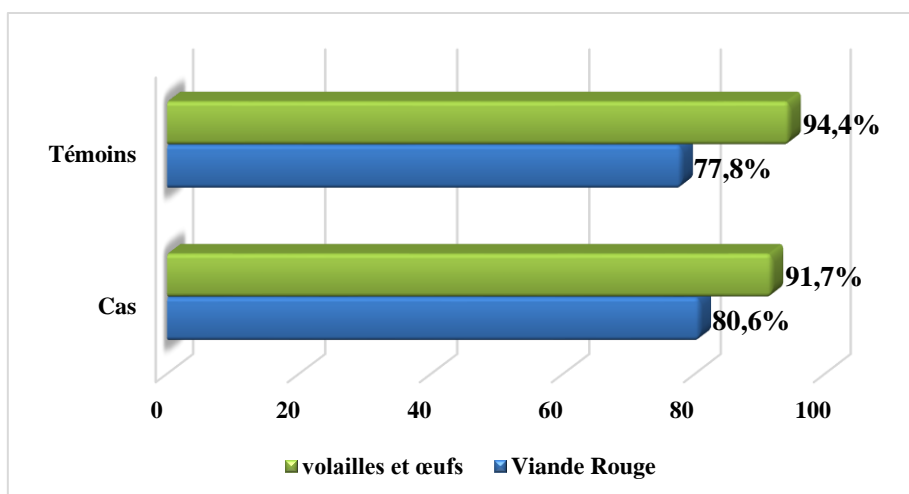


Figure 45 : Répartition de la population selon leur alimentation.

II.2. Comparaison des paramètres biochimiques entre les cas et les témoins

L'analyse statistique des paramètres biochimiques des cas et des témoins rapportée dans le **tableau 18**, indique qu'il n'y avait aucune différence significative entre les taux plasmatiques de la glycémie à jeun, du cholestérol total, de la triglycérides, d'ASAT, de l'urée sanguine et de la créatinine des deux groupes étudiés.

Cependant la moyenne des taux d'ALAT était significativement plus élevée chez les cas que chez les témoins ($P \leq 0.05$).

Tableau 18 : Paramètres biochimiques des groupes d'étude.

| Paramètres | Groupes | N | Moyennes | Ecart-type | T | P | $P \leq 0.05^*$ |
|-------------------|---------|----|----------|------------|-------|-------|-----------------|
| Glycémie à jeun | Cas | 36 | 0.88 | 0.08 | 1.632 | 0.107 | |
| | Témoins | 36 | 0.84 | 0.12 | | | |
| HbA1c | Cas | 36 | 5.13 | 0.33 | 0.895 | 0.374 | |
| | Témoins | 36 | 5.05 | 0.43 | | | |
| Cholestérol total | Cas | 36 | 1.65 | 0.27 | 1.278 | 0.205 | |
| | Témoins | 36 | 1.57 | 0.26 | | | |
| Triglycérides | Cas | 36 | 0.9961 | 0.6104 | 1.724 | 0.089 | |
| | Témoins | 36 | 0.7944 | 0.3460 | | | |
| ASAT | Cas | 36 | 22.67 | 8.40 | 0.950 | 0.346 | |
| | Témoins | 36 | 21.00 | 6.34 | | | |
| ALAT | Cas | 36 | 24.19 | 15.19 | 2.481 | 0.015 | * |
| | Témoins | 36 | 17.42 | 6.12 | | | |
| Urée Sanguine | Cas | 36 | 0.2328 | 0.6190 | 0.018 | 0.985 | |
| | Témoins | 36 | 0.2325 | 0.6652 | | | |
| Créatinine | Cas | 36 | 0.7442 | 0.1627 | 0.587 | 0.559 | |
| | Témoins | 36 | 0.7222 | 0.1554 | | | |

II.3. Comparaison de l'hémoglobine, MCV, MCHC, la concentration sérique du fer, de la vitamine B12, les taux de ferritine, transferrine, TIBC, et Cs

L'évaluation d'un éventuel déficit martial ou en vitamine B12, était basée, pour le premier sur le dosage en priorité de la ferritine (une ferritine abaissée affirme le diagnostic d'une carence en fer), du fer sérique, de la transferrine, de TIBC, et du coefficient de saturation. Pour le deuxième déficit seulement la vitamine B12 a été dosée.

Une NFS a été effectuée afin de détecter la présence d'une anémie carencielle.

La comparaison des moyennes de ces marqueurs entre les deux groupes d'études n'a pas révélé une différence statistiquement significative (**Tableau 19**).

Tableau 19 : Les marqueurs de l'étude.

| Paramètres | Groupes | N | Moyennes | Ecart-type | T | P | P≤0.05* |
|--------------|---------|----|----------|------------|--------|-------|---------|
| Hb | Cas | 36 | 13.172 | 1.5076 | 0.532 | 0.597 | |
| | Témoins | 36 | 12.995 | 1.3132 | | | |
| VGM | Cas | 36 | 80.100 | 6.1548 | -0.448 | 0.655 | |
| | Témoins | 36 | 80.831 | 7.5975 | | | |
| CCMH | Cas | 36 | 33.356 | 1.5640 | 0.292 | 0.771 | |
| | Témoins | 36 | 33.228 | 2.1098 | | | |
| Fer sérique | Cas | 36 | 75.75 | 35.635 | -1.445 | 0.153 | |
| | Témoins | 36 | 88.58 | 39.616 | | | |
| Ferritine | Cas | 35 | 63.3974 | 69.8740 | 1.435 | 0.156 | |
| | Témoins | 29 | 41.5572 | 46.9651 | | | |
| Transferrine | Cas | 20 | 2.6255 | 0.3950 | 0.278 | 0.782 | |
| | Témoins | 20 | 2.5850 | 0.5169 | | | |
| TIBC | Cas | 13 | 360.4615 | 48.3987 | 0.308 | 0.760 | |
| | Témoins | 16 | 354.2500 | 57.9718 | | | |
| Cs | Cas | 20 | 0.2072 | 0.14031 | -0.789 | 0.435 | |
| | Témoins | 20 | 0.2438 | 0.15268 | | | |
| VitamineB12 | Cas | 27 | 295.07 | 156.370 | 1.731 | 0.091 | |
| | Témoins | 17 | 223.59 | 83.636 | | | |

II.3.1. Comparaison des taux plasmatiques de l'hémoglobine chez les sujets obèses ou en surpoids et leurs témoins

La boîte à moustache des taux d'hémoglobine des cas (obèses et en surpoids) indique que le taux d'Hb médian est de 13.1 g/dL. Et que le taux d'Hb de la plupart des sujets est situé entre 12.2 et 14.5 g/dL. Quant aux témoins la médiane des taux d'Hb est de 12.85g/dL. La plupart de ces sujets ont un taux d'Hb situés entre 12.10 et 13.47g/dL (**Figure 46**).

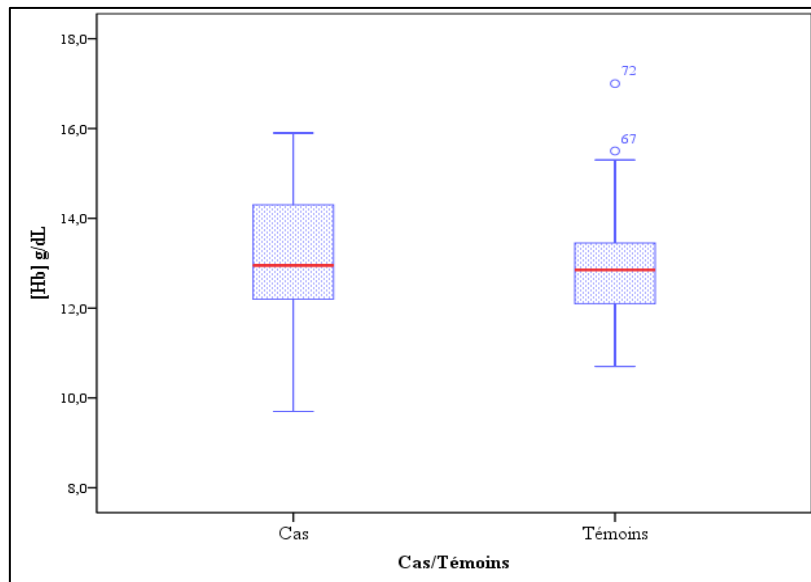


Figure 46 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de l'Hb chez les cas et les témoins.

La dispersion des taux d'Hb s'étend de 9.7 jusqu'à 15.9 g/dL pour le groupe des cas et de 10.70 à 17.00 g/dL pour le groupe des témoins ; avec un maximum de fréquence qui se situe entre 12 et 14 g/dL.

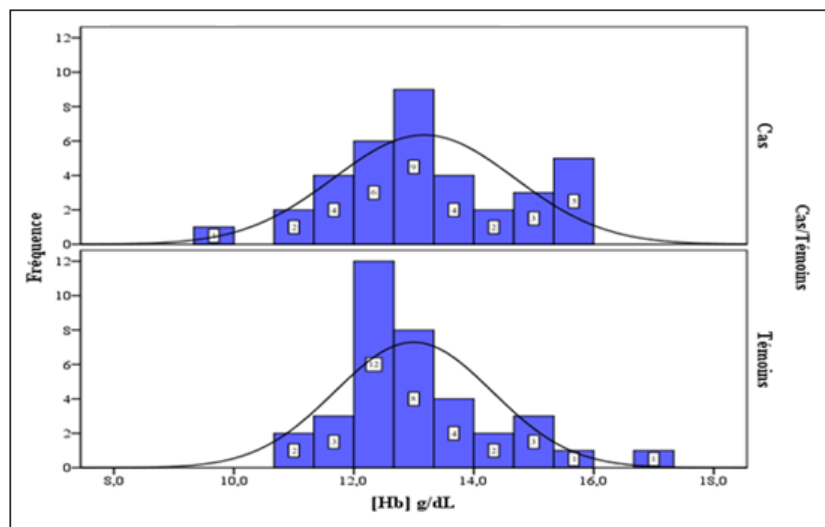


Figure 47 : Distribution de fréquences des taux de l'Hb chez les cas et les témoins.

La distribution de fréquences des taux d'hémoglobine chez les cas et les témoins selon le sexe est dans l'**annexe 3**.

II.3.2. Comparaison des VGM des hématies chez les sujets obèses et en surpoids et leurs témoins

La boîte à moustache du groupe des cas montre que le VGM médian est de 80.1fL et les VGM de la plupart des cas se situent entre 76.7-85.0fL; pour le groupe des témoins le VGM médian est de 81.0fL, et les VGM de la plupart des témoins se situent entre 78.6 et 84.3fL (**Figure 48**).

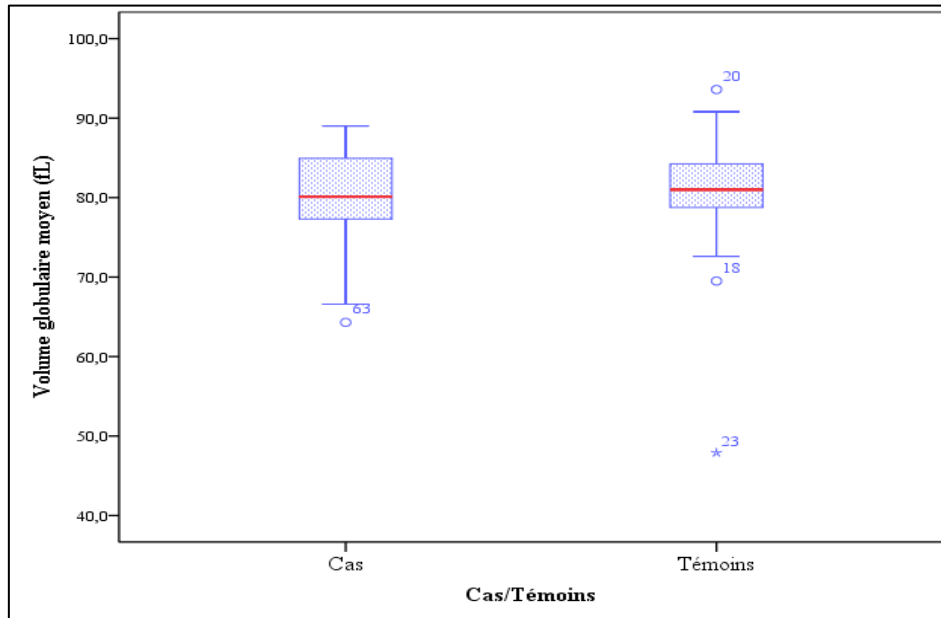


Figure 48 : Boîtes à moustaches comparant les VGM chez les cas et les témoins.

La dispersion des VGM des cas s'étend de 64.3 à 89.0 fL, quant à celle des témoins s'étend de 47.9 à 93.60 fL (**Figure 49**).

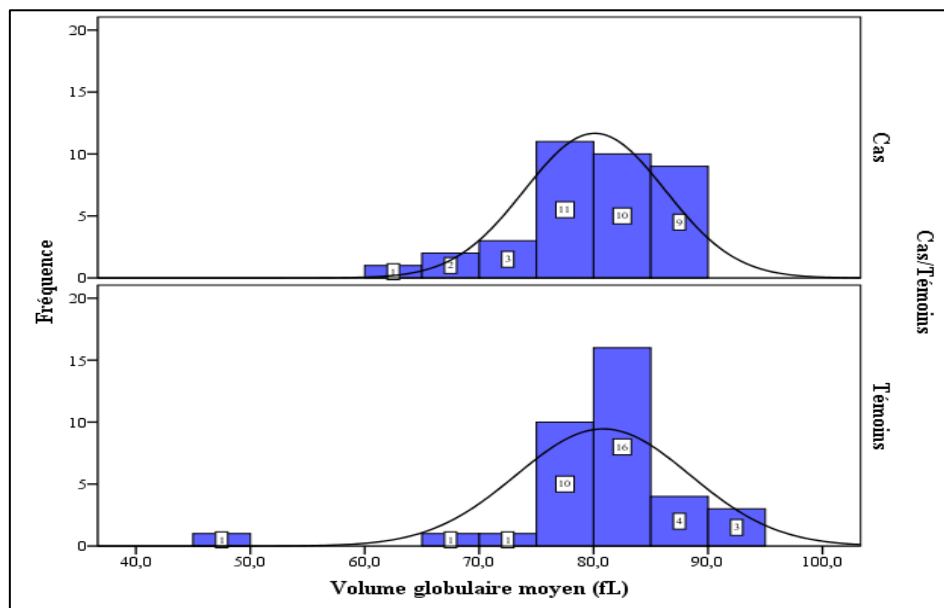


Figure 49 : Distributions de fréquences des VGM chez les cas et chez les témoins.

La distribution de fréquences des VGM chez les cas et les témoins selon le sexe est dans l'annexe 4.

II.3.3. Comparaison des CCMH entre le groupe des cas et des témoins

La boîte à moustache du groupe des cas indique que la CCMH médiane est de 33.2 g/dL et la CCMH de la plupart des sujets varie entre 32.8 et 34.9 g/dL. Quant au groupe des témoins la CCMH médiane est de 33.4 g/dL et la CCMH de la plupart des témoins varie entre 32.7 et 34.0 g/dL (**Figure 50**).

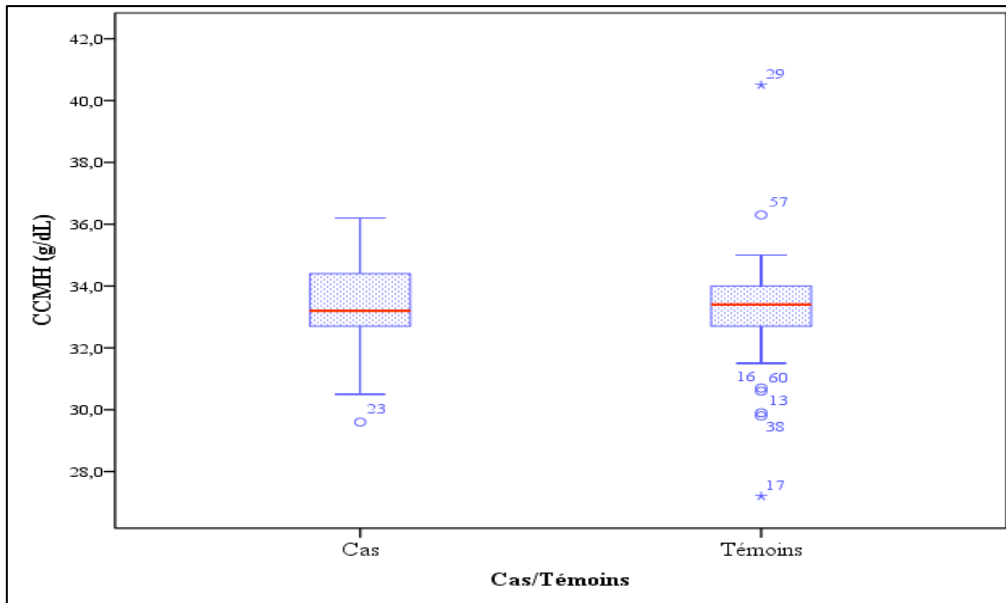


Figure 50 : Boîtes à moustaches comparant les CCMH chez les cas et les témoins.

La dispersion des CCMH des cas s'étend de 29.6 à 34.9 g/dL, et celle des témoins s'étend de 32.0 à 35.0 g/dL (**Figure 51**).

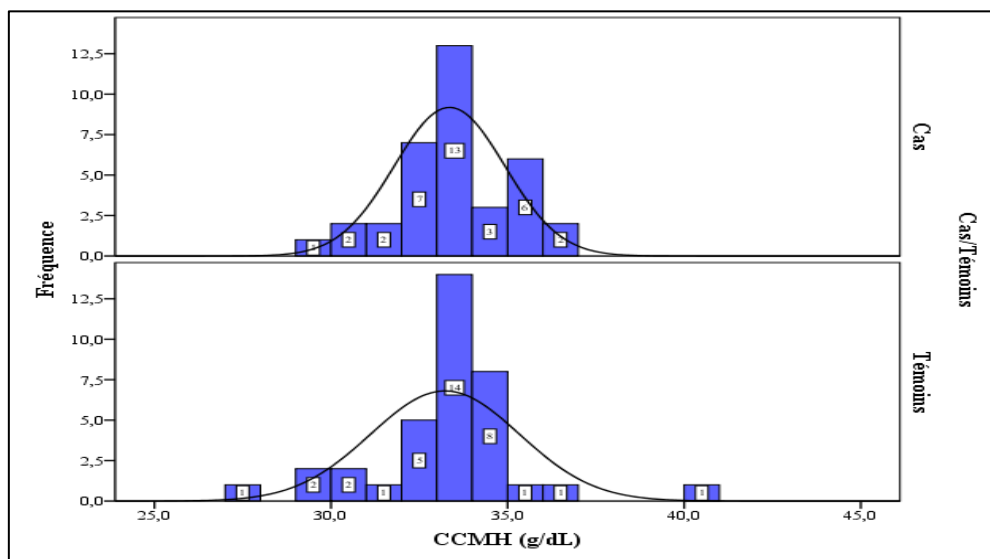


Figure 51 : Distributions de fréquences des CCMH chez les cas et les témoins.

La dispersion des CCMH chez les cas et les témoins selon le sexe est dans l'annexe 5.

II.3.4. Comparaison des taux sériques du fer chez les deux groupes étudiés

La boîte à moustache des taux de fer sérique des cas indique que le taux médian est de 78 $\mu\text{g/dL}$. Et que le taux de fer sérique de la plupart de ces sujets varie entre 46.3 et 93.8 $\mu\text{g/dL}$. Quant aux témoins la médiane est de 75.5 $\mu\text{g/dL}$ avec des taux sériques de fer de la plupart de ces sujets qui varient entre 59 et 121 $\mu\text{g/dL}$ (**Figure 52**).

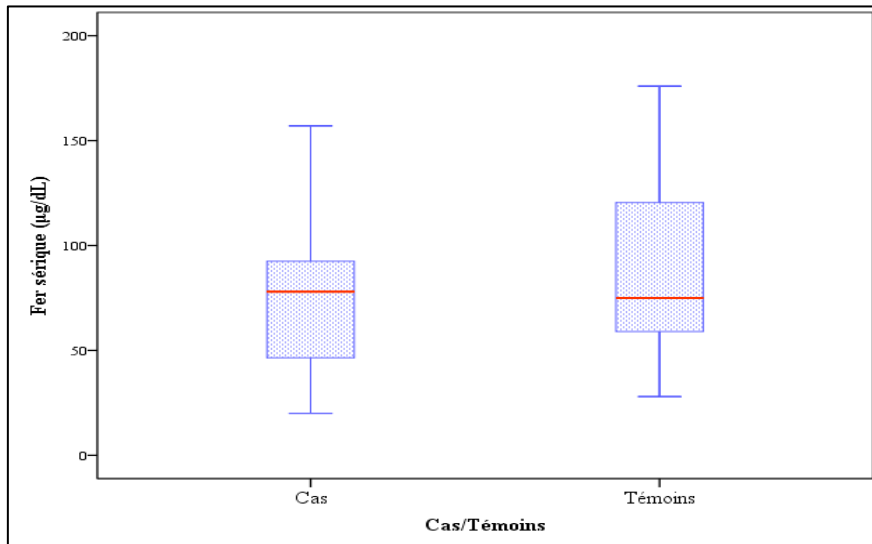


Figure 52 : Boîtes à moustaches comparant les taux sériques de fer chez les cas et les témoins.

La dispersion des taux sérique de fer des cas s'étend de 20 à 157 $\mu\text{g/dL}$. Quant aux témoins elle s'étend de 28-176 $\mu\text{g/dL}$ (**Figure 53**).

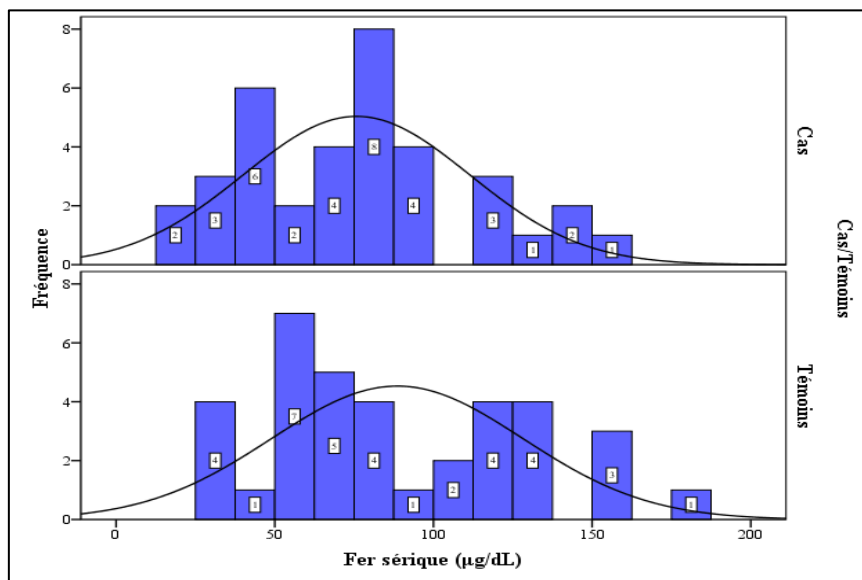


Figure 53 : Distributions de fréquences des taux sériques de fer chez les cas et les témoins.

La distribution de fréquences des taux du fer sérique selon le sexe et le groupe est dans l'annexe 6.

II.3.5. Comparaison des taux plasmatique de la ferritine chez les cas les témoins

La boîte à moustache de la ferritine des sujets obèses et en surpoids montre que la ferritine médiane est de 38.1 ng/mL et les taux de ferritine de la plupart des cas varient entre 17.3 et 87.0 ng/mL. Quant aux sujets de poids normal, la ferritine médiane est de 24.6 ng/mL et la plupart des sujets ont des taux de ferritine qui varient entre 12.4 et 45.9 ng/mL (**Figure 54**).

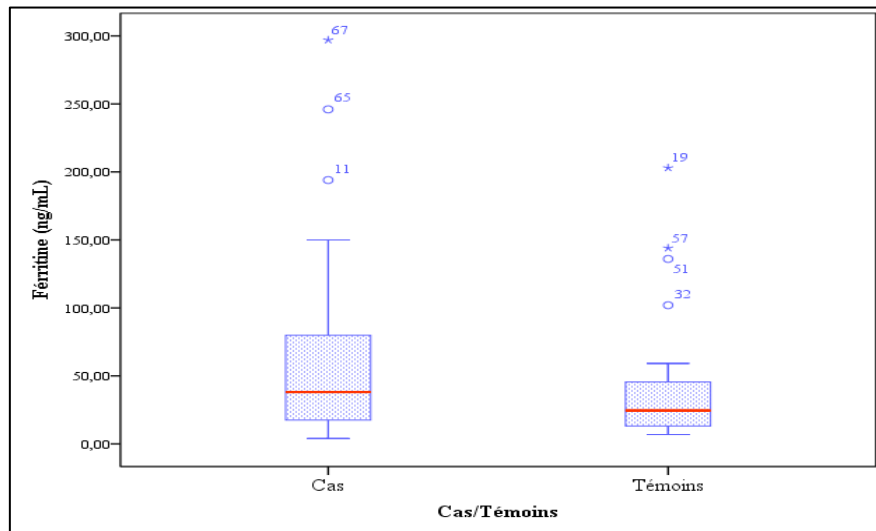


Figure 54 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de la ferritine chez les cas et les témoins.

La dispersion des taux de ferritine du groupe des cas s'étend de 4.02 à 297, quant à celle des témoins, elle s'étend de 6.91 à 203 (**Figure 55**).

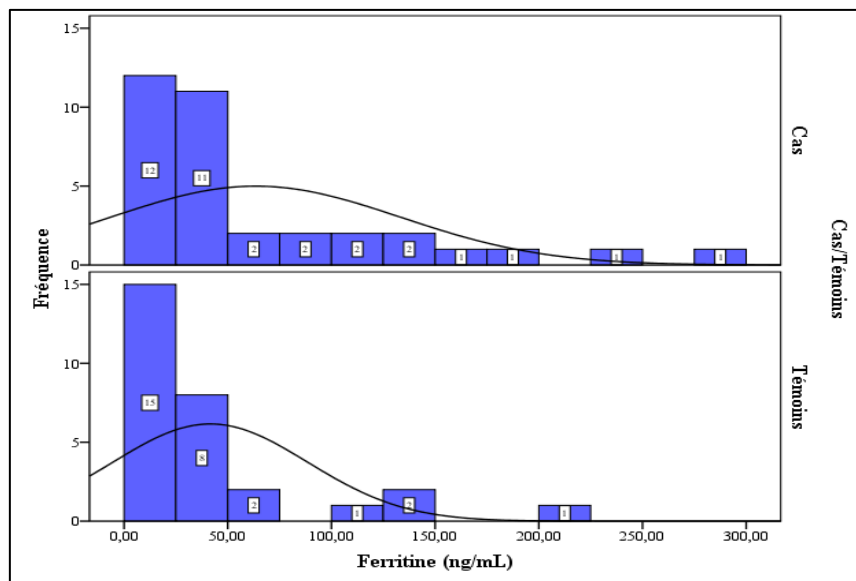


Figure 55 : Distributions de fréquences des taux plasmatiques de la ferritine chez les cas et les témoins.

II.3.6. Comparaison des taux plasmatique de la transferrine des sujets obèses et en surpoids et chez les témoins

La boîte à moustache des taux de la transferrine du groupe des cas montre que le taux de Tf médian est de 2.65 g/L. Et que les taux de Tf de la plupart des sujets varient entre 2.30 et 2.97 g/L. Alors que celle du groupe des témoins, indique que le taux de Tf est de 2.57g/L. les taux de Tf de la plupart de ces sujets varient entre 2.18 et 2.85 g/L (**Figure 56**).

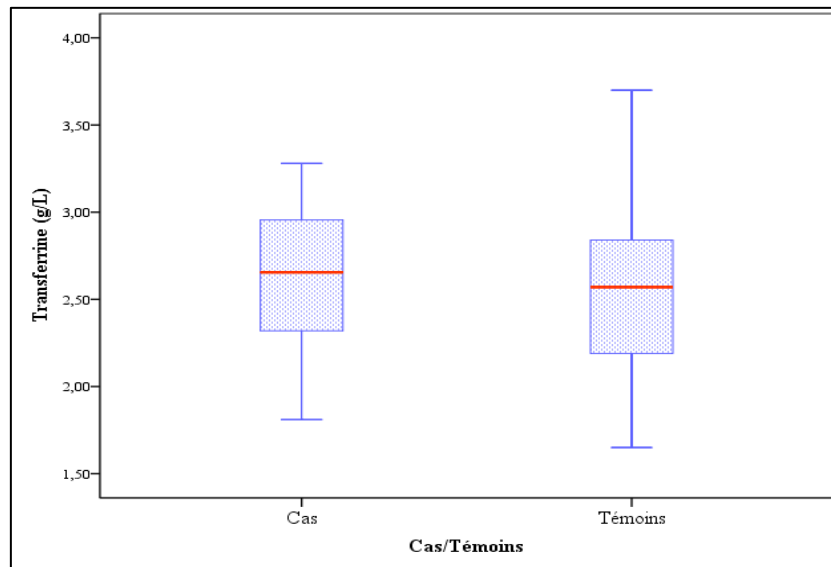


Figure 56 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de la transferrine chez les cas et les témoins.

La dispersion des taux de Tf des cas s'étend de 1.81 et 3.28 g/L ; quant à celle des témoins, elle s'étend de 1.65 à 3.70 g/L (**Figure 57**).

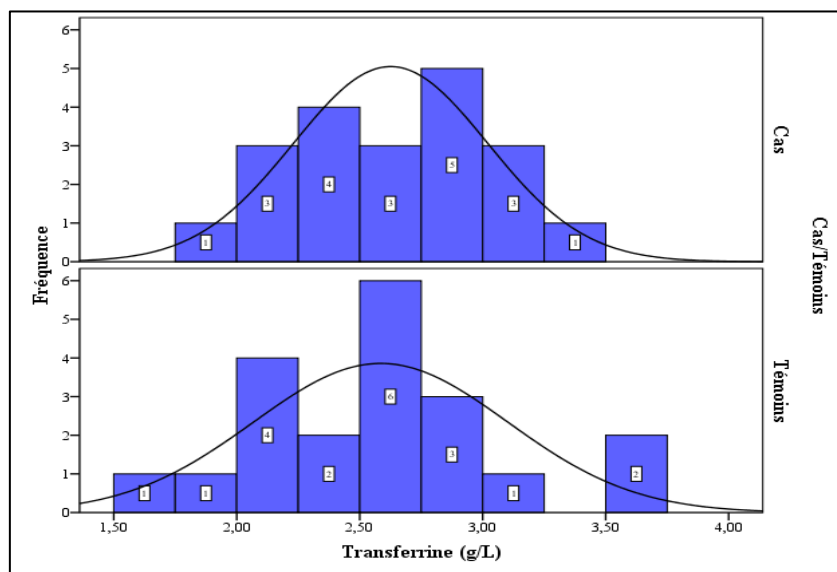


Figure 57 : Distributions de fréquences des taux plasmatique de la transferrine des cas et des témoins.

II.3.7. Comparaison des TIBC des sujets obèses et en surpoids et leurs témoins

La boîte à moustache des TIBC du groupe des cas indique que le TIBC médian est de 361 $\mu\text{g/dL}$, et le taux de TIBC de la plupart de ces sujets varie entre 319 et 397 $\mu\text{g/dL}$. Quant au groupe des témoins le TIBC médian est de 356 $\mu\text{g/dL}$, et le taux de TIBC de la plupart de ces sujets varie entre 320 et 375 $\mu\text{g/dL}$ (**Figure 58**).

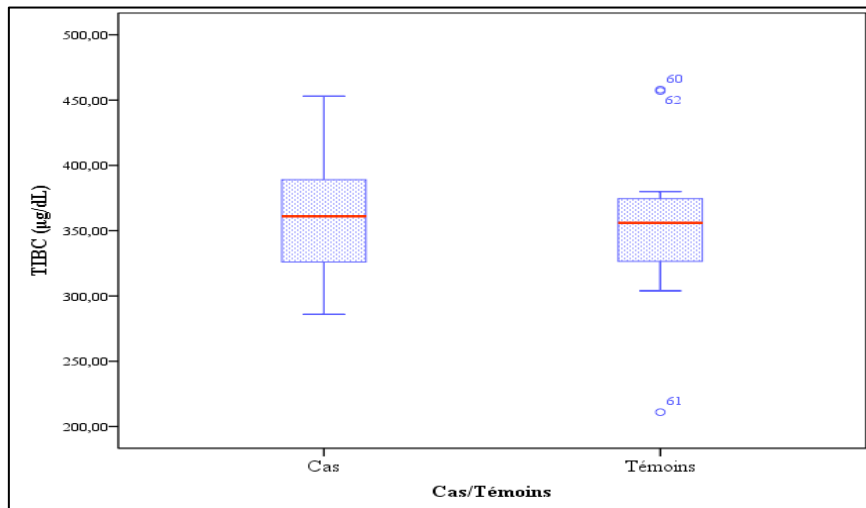


Figure 58 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens des TIBC chez les cas et les témoins.

La dispersion des taux de TIBC des cas s'étend de 286 à 453 $\mu\text{g/dL}$, et celle des témoins s'étend de 211 à 458 $\mu\text{g/dL}$ (**Figure 59**).

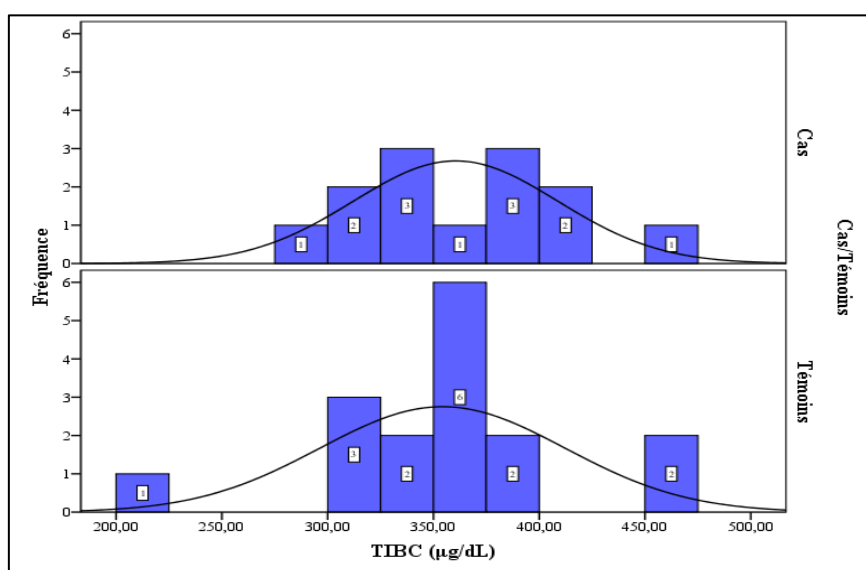


Figure 59 : Distributions de fréquences des TIBC chez les cas et chez les témoins.

II.3.8. Comparaison des coefficients de saturations des sujets obèses et en surpoids et leurs témoins

La boîte à moustaches des coefficients de saturation des cas montre que le Cs médian est de 0.21 et les Cs de la plupart de ces sujets varient entre 0.097 et 0.28. Quant aux témoins le Cs médian est de 0.19, et la plupart de ces sujets ont des Cs variant entre 0.15 et 0.34 (**Figure 60**).

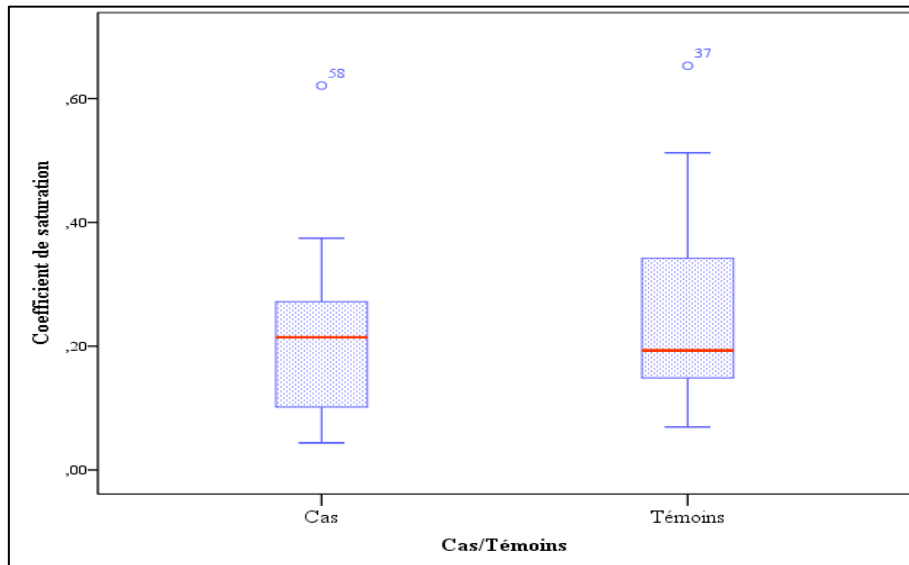


Figure 60 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens des coefficients de saturation chez les cas et chez les témoins.

La dispersion des Cs du groupe des cas s'étend de 0.04 à 0.62, et celle des témoins de 0.07 à 0.65 (**Figure 61**).

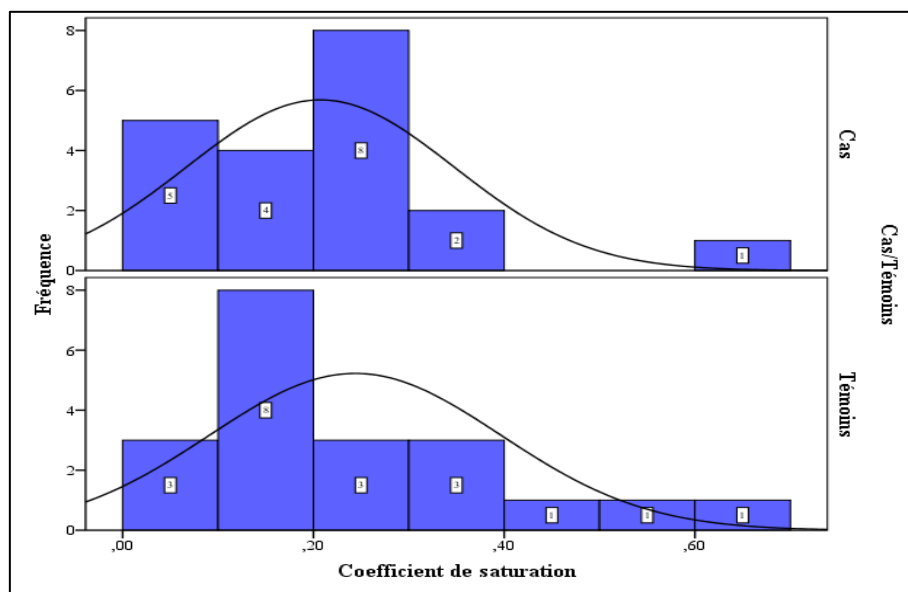


Figure 61 : Distributions de fréquences des Coefficients de saturations chez les cas et chez les témoins.

II.3.9. Comparaison des taux plasmatiques de la vitamine B12 des sujets obèses et en surpoids et leurs témoins

La boîte à moustache des taux plasmatiques de la vitamine B12 indique que le taux médian de la vitamine B12 est de 257 pg/mL et que la plupart de ces sujets ont des taux de vitamine B12 variant entre 200 et 313 pg/mL. Quant au groupe des témoins, le taux médian de la vitamine B12 est de 207 pg/mL. La plupart de ces sujets ont des taux de vitamine B12 qui varient entre 168 et 286 pg/mL (**Figure 62**).

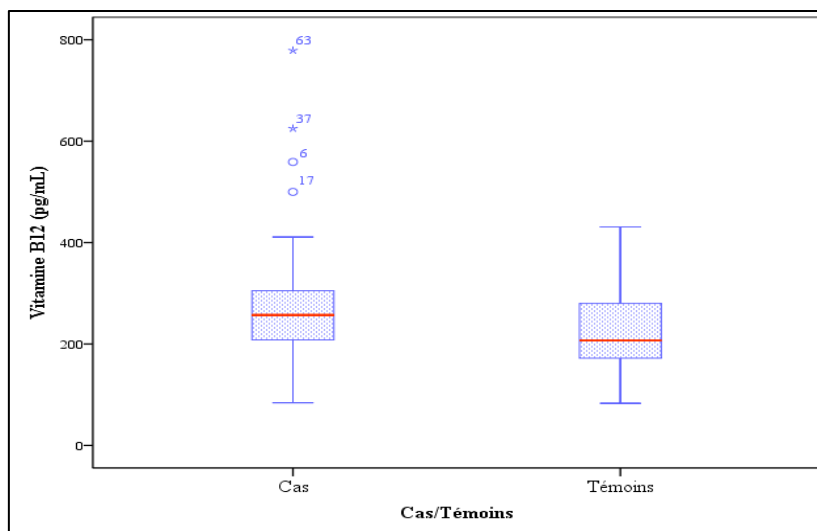


Figure 62 : Boîtes à moustaches comparant les niveaux moyens de la vitamine B12 chez les cas et les témoins.

La dispersion des taux de la vitamine B12 des cas s’étend de 84 à 779 pg/mL, et celle des témoins s’étend de 83 à 431 pg/mL (**Figure 6**).

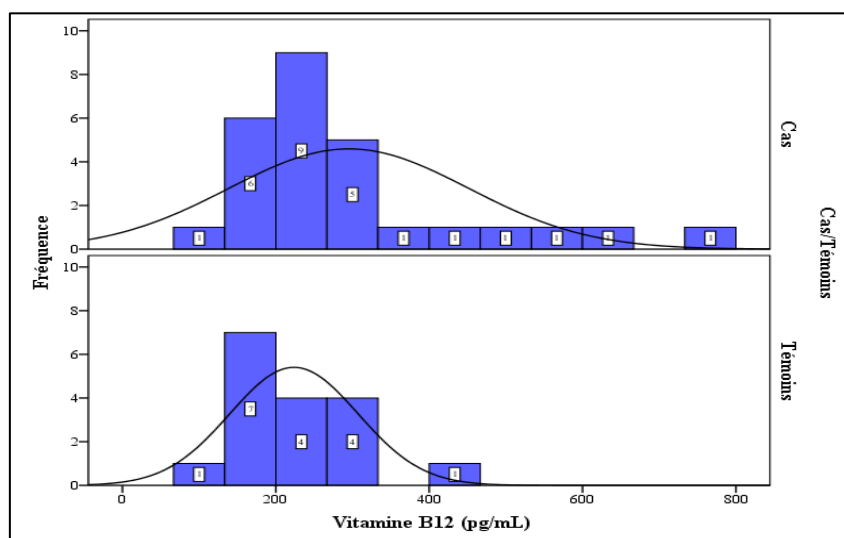


Figure 63 : Distributions de fréquences des taux sériques de la vitamine B12 chez les cas et chez les témoins.

La distribution de fréquences des taux de la vitamine B12 selon le groupe et le sexe est dans l’annexe 7.

III. Discussion

Dans les pays émergents comme l'Algérie et en particulier dans les milieux urbains, la transition nutritionnelle est caractérisée par un niveau croissant de surpoids et d'obésité tandis que les problèmes de sous-nutrition tels que l'anémie ou les carences en vitamines restent très répandus.

La relation inverse entre le statut de fer et l'adiposité chez les enfants et les adolescents obèses et en surpoids a été rapportée plusieurs fois dans la littérature (5, 6, 8, 327), cette relation a été observée pour la première fois en 1962 par Wenzel et al.(328), lorsqu'ils ont inopinément trouvé une concentration sérique de fer significativement plus basse chez les adolescents obèses par rapport aux non obèses. Plusieurs études ont également montré que la charge pondérale est associée à une carence en vitamine B12 chez les enfants et adolescents obèses (272, 329-331). Cependant, l'ampleur de ces associations n'a pas encore été établie chez les sujets adultes (332).

La présence de ce type de double charge de malnutritions, associant surcharge pondérale et carence nutritionnelle, peut être expliquée par la transition nutritionnelle caractérisée par l'adoption des régimes qui sont généralement à forte densité énergétique mais pauvres en micronutriments. Cette situation est préoccupante non seulement parce que les deux formes de malnutrition entraînent des effets négatifs sur la santé, mais aussi parce que les carences en micronutriments peuvent également contribuer à l'installation des maladies chroniques.

De ce fait, l'objectif de la présente étude est d'évaluer l'association entre le surpoids/obésité et les déficits des taux sériques du fer et de la vitamine B12 chez les adultes.

Pour cela, nous avons procédé à une étude cas témoins sur un échantillon de 72 sujets (soit 36 sujets normopondéraux et 36 sujets ayant un IMC $\geq 25\text{Kg/m}^2$). Les paramètres biochimiques classiques, hémoglobine, VGM, CCMH, fer sérique, ferritine, transferrine, TIBC, coefficient de saturation et vitamine B12 ont été mesurés chez les deux groupes, par la suite une comparaison des moyennes entre les deux groupes a été effectuée.

Nos résultats montrent que les deux groupes d'étude sont comparables selon l'âge, le sexe et la taille. Cependant, le poids, l'IMC, le TT et le TH chez les cas sont significativement plus élevés par rapport aux témoins.

L'âge moyen de la population étudiée était de $27.97 \pm 6,49$ ans ; ce qui montre qu'on est en présence d'une population relativement jeune où un maximum de fréquence était observé dans la tranche d'âge comprise entre 18 et 28 ans. Nos résultats concordent avec ceux d'autres

études réalisées à Tlemcen (333-336) et dans le monde (337, 338). Ces résultats peuvent être expliqués par l'influence de l'évolution des modes de vie et le changement des habitudes alimentaires chez les jeunes adultes vers une consommation abusive des calories vides (à haute teneur énergétique, en graisses et en sucres mais contenant très peu de vitamines, de minéraux et d'autres micronutriments bénéfiques pour la santé), des grignotages et d'accroissement de la sédentarité.

Une prédominance féminine a été remarquée (75% ♀ vs 25% ♂), avec un sexe ratio (Homme/Femme) de 0.33. Nos résultats rejoignent ceux de l'enquête nationale TAHINA (339) où 30,08% des femmes contre 9,07% des hommes étaient obèses. Il a été montré que la prédominance féminine est une constante épidémiologique retrouvée dans la plupart des études (340-344). Cette prédominance peut être expliquée par le mode de vie sédentaire chez les femmes algériennes, la culture qui favorisent la prise pondérale volontaire, et à cela s'ajoute la prise de contraceptifs hormonaux qui peuvent être impliqués dans la prise de poids (345).

De plus, les cas en surpoids et obèses sont moins actives et présentaient un score d'activité physique significativement plus faible que les témoins. Nos résultats sont conformes avec plusieurs études transversales qui affirment que l'activité physique est inversement corrélée à la masse corporelle (346-351). Voorrips et al. (347), et Williamson et al. (352), ont suggéré que l'activité physique réduite peut être à la fois une cause et une conséquence de l'obésité. Au sein de notre population d'étude 55.6% des sujets obèses et en surpoids étaient sédentaires contre 33.3% des témoins. Ceci pourrait être dû à la transition épidémiologique et socio-économique qu'a connue l'Algérie, se traduisant par un changement de mode de vie et une diminution de l'activité en raison de la nature sédentaire de nombreuses formes de loisirs, du changement de modes de transports et de l'urbanisation galopante.

L'analyse statistique des paramètres biochimiques de routine : Glycémie, HbA1c, cholestérol total, triglycérides, ASAT, urée et créatinine n'ont pas montré une différence statistique entre les deux groupes étudiés. Des constatations similaires ont été rapportées par plusieurs études (353-355).

Cependant, le taux moyen de l'**Alanine aminotransférase ALAT** était significativement plus élevé chez les cas ($24,19 \pm 15,19$ UI/L) que chez les témoins ($17,42 \pm 6,12$ UI/L) avec un $P=0.015$.

Nos résultats sont soutenus par une étude menée lors de la troisième enquête nationale sur la santé et la nutrition (356), conduite de 1988 à 1994 aux États-Unis où la prévalence de

l'élévation des transaminases a été évaluée à 7,9% chez 15676 adultes âgés de 17 ans et plus. Dans 69 % de ces cas, l'élévation des ALAT était significativement associée à un IMC et à un TT plus élevé.

En outre, une autre étude Américaine (357) portant sur 5724 participants a aussi constaté une élévation des ALAT chez 2,8 % d'entre eux, dont 65 % attribués à un surpoids ou une obésité.

Jamali et al. (358) ont également montré que le taux sérique d'ALAT était significativement plus élevé chez les sujets ayant un IMC > 25 Kg/m² par rapport à ceux ayant un IMC <25 Kg/m² (22,94 ± 14,27 UI/L vs 17,51 ± 10,82 UI/L) (P <0,001).

Concernant l'exploration du **statut martial** chez nos deux groupes de patients : l'analyse des résultats n'a pas montré une différence significative entre les taux moyen du **fer sérique** (75.75±35.635 µg/dL et 88.58±39.616 µg/dL) des sujets adultes en surcharge pondérale et leurs témoins de poids respectivement avec un p=0.153), ni une différence entre les autres marqueurs du statut de fer des deux groupes :

La ferritine (63.397 ±69.874ng/mL pour les cas et 41.557±46.965 ng/mL pour les témoins, avec un p=0.156).

La transferrine (2.6255±0.3950 g/L pour les cas contre 2.5850±0.5169 pour les témoins, avec un p=0.782).

TIBC (360.4615±48.3987 pour les cas contre 354.2500 ±57.9718 pour les témoins avec un p=0.760).

Coefficient de saturation (Cs) (0.2072±0.14031 pour les cas et 0.2438±0.15268 pour les témoins avec un p=0.435).

Les paramètres hématologiques effectués étaient aussi comparables entre les cas et les témoins, respectivement (**Hb** 13.172±1.5076 vs 12.995±1.3132 ; p=0.597. **VGM** 80.100±6.1548 vs 80.831±7.5975 ; p= 0.655. **CCMH** 33.356±1.5640 vs 33.228±2.1098 ; p=0.771).

Nos résultats rejoignent ceux d'une cohorte américaine (n = 207), où la prévalence de la carence en fer chez les femmes non ménopausées était similaire entre les volontaires normopondéraux et en surpoids, et les volontaires à pourcentage d'adiposité (PA) normal et à PA élevé (PA ≥30,0%). Aucune différence n'a été observée entre les indicateurs d'état du fer, y compris les Rs-Tf entre les sujets en surpoids et à poids normal (Hb(g/dL) : 12.3±1.1 Vs

12.3±1.1 ; p=0.89. **Ferritine (ng/mL)** : 37.9±30.2 Vs 43.5±30.3 ; p=0.2. Cs (%) : 18.3± 9.5 Vs 20.1±9.5; p= 0.19. Rs-Tf (nmol/L): 21.9± 7.8 Vs 20.7±7.9; p=0.30) respectivement, ni entre les sujets à PA normal et les sujets à PA élevé (359).

De plus, nos résultats sont corroborés par ceux d'une autre étude (360) effectuée dans un pays voisin, le Mali. Cette étude a été menée sur 60 femmes maliennes urbaines en âge de procréer (32 à poids normal, 11 en surpoids et 5 obèses). Aucune association entre la carence en fer et l'IMC chez les femmes en surpoids n'a été observée ; en effet, la prévalence de la carence en fer et les taux de la ferritine, de l'hémoglobine, de Rs-Tf et de la CRP ne présentaient aucune signification entre les femmes en surpoids par rapport aux femmes à poids normal.

En Espagne, Lecube et al. (332) ont examiné 50 femmes blanches ménopausées non diabétiques avec un IMC >30 Kg/m² et 50 femmes non obèses en bonne santé en tant que groupe témoin. Aucune différence significative entre le fer sérique, la ferritine, la transferrine et l'hémoglobine n'a été observée entre les deux groupes. Cependant le Rs-Tf était significativement plus élevée chez les femmes obèses (p<0.001).

Les études scientifiques réalisées à ce jour sont mitigées, il y a des études qui concordent avec nos résultats en révélant qu'il ne pourrait pas y avoir une relation entre l'obésité et la carence en fer, d'autres ont affirmé cette association. Par ailleurs, Ausk et Ioannou (361) ont, pour leur part, étudié cette relation chez les adultes. Bien qu'ils n'aient pas remarqué de différence au niveau de la concentration d'hémoglobine entre les individus de poids normal et ceux ayant une valeur d'IMC plus élevée, cette étude, effectuée chez 14 848 adultes âgés de 18 ans et plus, montre une diminution progressive du fer sérique et de la saturation de la transferrine avec des IMC de plus en plus grands.

Bien que l'étiologie de cette association reste à ce jour incertaine, quelques hypothèses expliquant ce phénomène sont énoncées dans la littérature. Premièrement, cette association pourrait être expliquée par une alimentation déficiente en fer. Effectivement, il est suggéré que les personnes présentant un problème d'obésité aient une alimentation procurant un faible apport en fer, ce qui induirait une diminution du taux sanguin en fer. Yanoff et al. (362) en 2007, soulèvent aussi la possibilité que les besoins en fer des personnes obèses soient plus élevés que les gens de poids normal dû à leur plus grand volume sanguin. Dans le cas de notre étude le groupe des patients concernés appartenait à une tranche de société d'un haut niveau d'instruction et à une classe économique leur permettant l'accès à une alimentation riche en viande rouge et donc à un apport suffisant en fer héminique. Nos participants ont été interrogés

sur leurs habitudes alimentaires, y compris alimentation rapide, fréquence des repas, le grignotage entre les repas, sauter un repas. et également sur la prise des aliments riche en fer et en vitamine B12 ou des aliments qui peuvent interférer avec l'absorption de ces deux derniers, la majorité des sujets soit 79% prenait la viande rouge et 93% des volailles et des œufs de façon hebdomadaires.

L'état d'inflammation présent avec l'obésité constitue la deuxième hypothèse pouvant expliquer l'association entre l'augmentation de l'IMC et la diminution des valeurs de fer sanguin (10, 363, 364). Habituellement, les niveaux de ferritine sérique sont abaissés dans un contexte de faibles réserves ferriques. Cependant, plusieurs auteurs ont observé des concentrations élevées de ferritine chez des sujets ayant de faibles réserves de fer, mais présentant une forte adiposité (361, 365, 366).

En effet, une cohorte (362) menée sur 234 adultes obèses et 172 non-obèse de la ville de Washington où les sujets obèses avaient des taux moyens de fers sérique ($75,8 \pm 35,2$ vs $86,5 \pm 34,2$ mg / dl, $P = 0,002$), de coefficient de saturation de (20.3 ± 9.9 vs $23.0 \pm 9.9\%$, $P = 0.005$), et VGM (85.9 ± 5.4 vs 88.0 ± 5.4 fl, $P = 0.0001$) plus bas que les non-obèses ; en revanche , les taux de Rs-Tf (22.6 ± 7.1 vs 21.0 ± 7.2 nmol/l, $P = 0.026$), de ferritine (81.1 ± 88.8 vs 57.6 ± 88.7 mg/l, $P = 0.009$) et de CRP (0.75 ± 0.67 vs 0.34 ± 0.67 mg/dl, $P = 0.0001$) étaient plus élevés chez les obèses que les sujets non-obèses.

Cette nouvelle association, entre l'obésité et des taux élevés de ferritine, a permis, d'émettre l'hypothèse par laquelle l'inflammation était en cause dans la relation entre l'obésité et la carence en fer. Plus spécifiquement, l'état d'inflammation chronique associé à l'obésité est mis en relation avec une augmentation d'hepcidine (hormone clé dans la régulation du métabolisme martial). Effectivement, l'inflammation aiguë ou chronique qui s'accompagne d'une production de cytokines pro-inflammatoires, telles que le TNF α , l'IL-1 et l'IL-6, induit également une augmentation de la synthèse de l'ARNm codant l'hepcidine (367). Son augmentation inhibe l'absorption du fer par les entérocytes, le recyclage du fer par les macrophages ainsi que sa mobilisation au niveau des réserves hépatiques (368-370). La rétention du fer dans les cellules de stockage induite par l'hepcidine explique également l'hyperferritinémie observée au cours du processus inflammatoire (362, 367, 371) . Dans notre étude des taux de ferritine plus élevés et des taux de fer sérique plus bas, ont été observés chez les sujets obèses et en surpoids par rapport aux sujets normaux, mais non significatifs. Ceci pourrait être expliqué par le nombre réduit de notre population d'études comparés aux autres études citées précédemment.

Plusieurs études ont porté sur l'impact de l'inflammation de bas grade associée à l'obésité et de l'hepcidine sur le métabolisme systémique du fer (372-375). La concentration en hepcidine devrait diminuer pendant la carence en fer et augmenter lorsque les concentrations en fer seront normalisées (376). Chez les sujets obèses présentant une anémie idiopathique, les concentrations d'hepcidine demeurent élevées (377, 378). Son action principale se situe au niveau de la ferroportine, protéine impliquée dans le transport du fer. L'hepcidine a la capacité de détruire la ferroportine, donc de limiter le transport du fer, entraînant sa diminution plasmatique (368-370).

Lecube et al. (332) ainsi que Yanoff et al. (362) ont trouvé des taux de Rs-Tf significativement plus élevés chez les obèses. Récemment, la concentration sérique des récepteurs de la transferrine a été reconnue comme un indicateur utile de l'état du fer. L'expression du récepteur de la transferrine à la surface de la cellule et sa concentration intracellulaire sont inversement corrélées aux concentrations de fer intracellulaire (379, 380). Effectivement, le récepteur de la transferrine sérique augmente dans les états de carence réelle en fer. Contrairement à la ferritine, il n'est pas un réactif en phase aiguë et il n'est pas élevé dans les états inflammatoires chroniques. Nous pensons donc que la concentration en récepteurs sériques de la transferrine est plus fiable que la ferritine pour diagnostiquer une véritable carence en fer en présence d'inflammation. Nous n'avions pas mesuré les marqueurs de l'état de fer qui soient moins influencés par l'inflammation ou qui indiqueraient mieux l'utilisation du fer. L'inclusion de ces biomarqueurs aurait renforcé cette étude.

Concernant la vitamine B12, notre étude n'a montré aucune différence significative ($p=0.091$) entre la concentration moyenne de vitamine B12 chez le groupe des cas (295.07 ± 156.370) et le groupe des témoins (223.59 ± 83.636).

Au même titre que nous, Tungtrongchitr et al. (381) ont constaté qu'il n'y avait pas une différence statistiquement significative entre les niveaux de vitamine B12 des sujets en surpoids/obèses et ceux des sujets de poids normal ($P=0.104$).

Aasheim et al. (382) ont mené une étude pour évaluer le statut en micronutriments chez les patients ayant une obésité morbide par rapport aux témoins de poids normal. Le statut de cobalamine était adéquat chez la majorité des patients, ce qui corrobore notre étude.

En outre, Reitman et al. (383) ont également trouvé dans une étude cas-témoin similaire à la nôtre avec un nombre réduit de sujets en bonne santé, appariés en âge et en sexe [25 sujets obèses (4 hommes et 21 femmes) et 25 sujets de poids normal (4 hommes et 21 femmes) âgés

de 26 ans à 52 ans], qu'il n'y avait pas de différence entre le statut de vitamine B12 chez le groupe des cas et celui des témoins ($P=0.27$).

Cependant, des études précédemment rapportées sur l'association entre la vitamine B12 et l'obésité chez les femmes d'âge moyen ont montré une concentration en vitamine B12 significativement plus faible chez les femmes obèses et une corrélation négative avec l'IMC (384, 385). L'étude actuelle a porté sur l'association entre le niveau de vitamine B12 et l'obésité chez les femmes et les hommes obèses et en surpoids.

De même, une autre enquête transversale menée, sur 976 patients (414 obèses, 212 en surpoids et 351 de poids normal) a trouvé que le taux de vitamine B12 était significativement plus bas chez les patients obèses et en surpoids que chez les patients de poids normal (386).

La littérature indique donc qu'il peut exister une relation entre l'obésité et la carence en vitamine B12. Toutefois, les mécanismes sous-jacents à l'association entre l'obésité, l'adiposité et la carence en vitamine B12 n'ont pas été clarifiés (387).

La carence en vitamine B12 résulte d'un apport nutritionnel insuffisant, d'une malabsorption de nutriments et de rares erreurs innées du métabolisme de la vitamine B12. La vitamine B12 est principalement présente dans les protéines animales, en particulier les abats, les bivalves et dans une moindre mesure dans les fruits de mer, le lait et les produits laitiers. Comme déjà cité, la majorité des sujets soit 79% prenait la viande rouge et 93% des volailles et des œufs de façon hebdomadaires. Cependant, la quantité de ces aliments n'a pas été déterminée dans notre étude, alors que la littérature suggère que les besoins en micronutriments chez les obèses sont plus élevés que les personnes de poids normal.

En effet, selon une étude basée sur des données américaines représentatives au niveau national, les participants obèses ou en surpoids consommant proportionnellement plus de protéines dans leur apport énergétique total (15.8 et 15.5 contre 15.2% chez les témoins) ont consommé globalement moins de protéines par kilogramme de poids (0.93 et 1.0 contre 1.13 g/Kg). Par conséquent, les personnes ayant plus de poids ont probablement besoin de plus d'aliments contenant de la vitamine B12 pour maintenir un taux sérique acceptable ; tout comme la possibilité que les seuils de laboratoire actuels permettant de diagnostiquer un déficit en B12 ne soient pas adaptés à toutes les tailles (388, 389).

On peut attribuer la différence dans la fréquence des faibles taux sérique de vitamine B12 signalés par différentes études à différents seuils de vitamine B12 sérique utilisés pour définir

une carence, la méthode utilisée pour mesurer les taux sériques de vitamine B12 et les habitudes alimentaires.

L'obésité morbide a été incriminée dans plusieurs études comme cause de déficience en micronutriment, notamment les vitamines B. En effet, Madan et al. (390) ont observé une carence en vitamine B12 chez 13% des patients candidats à la chirurgie bariatrique. Van Rutte et al. (391) ont également constaté que 11.5% des sujets candidats à la chirurgie bariatrique avaient une déficience en cobalamine. Dans notre étude aucun participant n'avait une obésité morbide, ce qui nous pousse à suggérer que le niveau d'adiposité peut jouer un rôle dans le développement de ces carences et que ces patients n'ont pas encore atteint ce niveau.

Certaines études ont rapporté que les carences en vitamine B12 étaient associées à une utilisation des anti-H2 et IPP. Les patients obèses ont tendance à utiliser de façon intermittente les IPP et les anti-H2 pour soulager les plaintes dyspeptiques. Dans notre étude les sujets qui avaient utilisé ces deux médicaments n'ont pas été inclus.

Une autre possibilité expliquant l'association entre l'obésité et la carence en cobalamine a été proposée par certains auteurs, est que certains génotypes puissent sélectionner conjointement l'obésité et le déficit en vitamine B12. Cette possibilité n'était pas approfondie (392).

À la lumière de ces informations, il n'est pas possible d'établir un lien évident entre l'obésité et le surpoids avec les carences en fer et en vitamine B12.

Nous notons aussi dans notre étude, que l'absence de relation au niveau individuel entre anémie et surpoids/obésité indique qu'il n'y a pas d'augmentation du risque d'anémie lorsque les sujets sont en surpoids ou obèses, mais pas de diminution du risque d'anémie non plus. Le fait que les patients aient accès à une nourriture en abondance sur le plan de la quantité, non seulement ne permet pas l'élimination de l'anémie, mais, de plus, n'en diminue pas la prévalence.

Finalement, il est capital d'investiguer davantage le lien entre le poids corporel et l'altération des variables hématologiques afin, d'une part, de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents et d'autre part, pour éventuellement pouvoir freiner les conséquences liées à l'obésité.

Limites de l'étude

Les principales limites de notre étude sont les suivantes :

- La taille de l'échantillon est réduite.
- La durée limitée du temps.
- Manque de réactifs du dosage de la transferrine, la TIBC et la vitamine B12.
- Le déficit en fer était apprécié seulement par le dosage de fer, ferritine, transferrine et coefficient de saturation. Le Rs-Tf ainsi que la CRP n'étaient pas dosés. Ces deux marqueurs sont essentiels pour évaluer une vraie carence en fer.
- Le déficit en vitamine B12 était apprécié seulement par le dosage de la concentration sérique de la vitamine. L'homocystéine et l'AMM n'étaient pas dosés. Ces deux marqueurs biochimiques sont aussi utilisés pour la détermination de la carence en vitamine B12.

Conclusion et Perspectives

La prévalence de l'obésité ne cesse de croître, dans l'ensemble des pays industrialisés, et depuis peu dans certains pays en voie de développement. En Algérie, comme dans les pays en transition nutritionnelle, le surpoids et l'obésité sont aussi en constante augmentation avec paradoxalement la coexistence de carence en micronutriments.

Ces déficits micronutritionnels peuvent contribuer aux dysfonctionnements métaboliques induits par l'obésité avec augmentation du risque de pathologies comme le diabète de type 2, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires ou les altérations neurologiques.

Les résultats de ce présent mémoire indiquent que le statut en fer et en vitamine B12 étaient comparables chez les adultes obèses/surpoids et les normopondéraux, avec une légère diminution (non significative) du fer sérique chez les cas. Cette dernière indique qu'un niveau critique de masse grasse peut être nécessaire pour provoquer une carence.

Afin de démontrer cette association, il serait intéressant d'étudier un échantillon de grand effectif présentant des IMC plus élevés. De plus, des dosages de marqueurs ayant une plus grande sensibilité, telles que les Rs-Tf et la CRP pour la carence en fer, et l'homocystéine et l'AMM pour la carence en vitamine B12, seraient judicieuses. Ainsi, les futures études devraient viser à déterminer le mécanisme physiologique expliquant la relation entre la surcharge pondérale et ces carences nutritionnelles.

En définitive, devant l'évolution de cette maladie multifactorielle et pour en limiter au maximum les complications potentiellement graves il apparaît être primordial de poursuivre la sensibilisation de la population face au gain de poids de même qu'à l'utilisation des meilleures méthodes de perte de poids afin premièrement de réduire les risques associés au surpoids et deuxièmement de limiter les conséquences défavorables d'une perte de poids drastique.

Références Bibliographiques

1. Kouakou CR, Langlois M-F, Baillargeon J-P, Brown C, Poder TG, UETMISSS Cd, et al. Étude coût-efficacité d'un programme de gestion intégrée de l'obésité en groupes de médecine familiale au Québec [Cost-effectiveness of an integrated obesity management program in family medicine groups in Quebec]. 2018.
2. Castanon N, Fourrier C, Sauvart J, Aubert A, Joffre C, Layé S. Effet d'une diète enrichie en acides gras polyinsaturés n-3 et en antioxydants sur les altérations émotionnelles et cognitives associées à l'obésité. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2016;30(3):276.
3. Roujeau C, Jockers R, Dam J. L'endospamine 1 de l'hypothalamus dissocie l'obésité du diabète de type 2. *médecine/sciences*. 2018;34(4):288-91.
4. Lahaye C, Gentes E, Farigon N, Miolanne M, Pouget M, Palmier C, et al. Comment définir et diagnostiquer la dénutrition chez le sujet obèse? *Nutrition clinique et métabolisme*. 2017;31(4):276-81.
5. Wenzel B, Stults H, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962;2:327-8.
6. Pinhas-Hamiel O, Newfield R, Koren I, Agmon A, Lilos P, Phillip M. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. *International journal of obesity*. 2003;27(3):416.
7. Failla ML, Kennedy ML, Chen ML. Iron metabolism in genetically obese (ob/ob) mice. *The Journal of nutrition*. 1988;118(1):46-51.
8. Nead KG, Halterman JS, Kaczorowski JM, Auinger P, Weitzman M. Overweight children and adolescents: a risk group for iron deficiency. *PEDIATRICS-SPRINGFIELD-*. 2004;114:104-8.
9. Hamza RT, Hamed AI, Kharshoum RR. Iron homeostasis and serum hepcidin-25 levels in obese children and adolescents: relation to body mass index. *Hormone research in paediatrics*. 2013;80(1):11-7.
10. Aeberli I, Hurrell R, Zimmermann M. Overweight children have higher circulating hepcidin concentrations and lower iron status but have dietary iron intakes and bioavailability comparable with normal weight children. *International Journal of Obesity*. 2009;33(10):1111.
11. Basdevant A, Jean-Luc B, Karine C, Jean-Michel O, Patric T. *Traité médecine et chirurgie de l'obésité* 13/09/2011.
12. OMS. obésité [updated 04/02/2019. Available from: <https://www.who.int/topics/obesity/fr/>.
13. 5As Of Obesity Management: Réseau canadien en obésité.; 2014 [Available from: <https://obesitycanada.ca/resources/5as/>.
14. Sanguignol F. L'obésité : une maladie chronique multifactorielle. *Kinésithérapie, la Revue*. 2008;8(76):14-6.
15. WHO, NUT, NCD. Obesity : Preventing and managing the global epidemic Geneva 1997 [updated 12/10/2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63854?show=full>.
16. Kopelman PG, Caterson ID, Dietz WH. *Clinical obesity in adults and children*: John Wiley & Sons; 2009.
17. Lee JM, Pilli S, Gebremariam A, Keirns CC, Davis MM, Vijan S, et al. Getting heavier, younger: trajectories of obesity over the life course. *Int J Obes (Lond)*. 2010;34(4):614-23.
18. Diouf I, Charles MA, Ducimetiere P, Basdevant A, Eschwege E, Heude B. Evolution of obesity prevalence in France: an age-period-cohort analysis. *Epidemiology*. 2010;21(3):360-5.
19. Gregg EW, Shaw JE. Global Health Effects of Overweight and Obesity. *N Engl J Med*. 2017;377(1):80-1.
20. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C, et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-

- 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81.
21. OMS. Obésité et surpoids 2018 [updated 04/02/2019; cited 2018 16/02/2018]. Available from: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
22. FAO, IFAD, UNICEF, WFP, WHO. The State of Food Security and Nutrition in the World 2018. Building climate resilience for food security and nutrition. Rome: FAO; 2018.
23. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(9):1431-7.
24. FAO. Prevalence of obesity in adults (18+ years old) 2017 [updated 19/05/2019; cited 2017]. Available from: <http://www.fao.org/3/a-I7695e.pdf>.
25. Oulamara H, Allam W, Agli AN, Touati D, Bensalem A, Dridi L. Prévalence de la maigreur, surpoids et obésité à Constantine (Algérie) selon différentes références. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2016;30(3):274.
26. hadjer Z, B B, I C. EXPLORATION D'UN TROUBLE DU GOÛT CHEZ LES OBÈSES: ÉTUDE DE LA PERCEPTION DE LA SIXIÈME MODALITÉ GUSTATIVE « GOÛT DU GRAS»: Abou Bekr Belkaid; 2014.
27. Bank W, Statistics G. Algérie - Prévalence de l'obésité chez les adultes, hommes 2018 [updated 12/02/2019. Available from: <https://knoema.fr/search?query=prevalence%20of%20male%20obesity%20in%20Algeria>.
28. Bank W, Statistics G. Algérie - Prévalence de l'obésité chez les adultes, femmes 2018 [updated 12/02/2019. Available from: <https://knoema.fr/search?query=Alg%C3%A9rie%2C%20pr%C3%A9valence%20de%20l%27ob%C3%A9sit%C3%A9%20chez%20les%20adultes%2C%20femmes>.
29. Yahia-Berrouiguet A, Benyoucef M, Meguenni K, Brouri M. Enquête sur la prévalence des facteurs de risque de maladies cardiovasculaires à Tlemcen (Algérie). *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2009;3(3):313-9.
30. Hacene L, Khelil MA, Sari DC, Meguenni K, Tani AM. Prévalence des facteurs de risque cardiovasculaire au sein des communautés urbaine et rurale dans la Wilaya de Tlemcen (Algérie): l'étude de deux communes. *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. 2017.
31. Leal Lefèvre C. Les environnements résidentiels et l'obésité: l'application de techniques d'appariement pour estimer les relations: Paris 6; 2011.
32. Pasco JA, Nicholson GC, Brennan SL, Kotowicz MA. Prevalence of Obesity and the Relationship between the Body Mass Index and Body Fat: Cross-Sectional, Population-Based Data. *PLOS ONE*. 2012;7(1):e29580.
33. Guillaume M. Defining obesity in childhood: current practice. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1999;70(1):126S-30S.
34. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51S-209S.
35. OMS. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva: Organisation mondiale de la santé; 1998.
36. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *The Lancet*. 2004;363(9403):157-63.
37. OMS. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale: rapport d'une consultation de l'OMS. 2003.
38. Purcell SA, Alish C, Pereira SL, Deutz NE, Heyland DK, Goodpaster BH, et al. Implications of low muscle mass across the continuum of care: a narrative review AU - Prado, Carla M. *Annals of Medicine*. 2018;50(8):675-93.

39. Wang J, Thornton JC, Bari S, Williamson B, Gallagher D, Heymsfield SB, et al. Comparisons of waist circumferences measured at 4 sites. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(2):379-84.
40. WHO. Waist Circumference and Waist–Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation Geneva: World Health Organisation; 2008.
41. Mohd Razi S, Manish G, Kumar Keshav G, Sukriti K, Gupta A. Site or Size of Waist Circumference, Which one is More important in Metabolic Syndrome? 2016. 69-72 p.
42. Nonas C, Allison DB, Kelley DE, Kahn R, Leibel RL, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention; NAASO, The Obesity Society; the American Society for Nutrition; and the American Diabetes Association. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2007;85(5):1197-202.
43. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation.* 2009;120(16):1640-5.
44. OMS. Obésité : prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS
Genève: Organisation mondiale de la santé; 2003.
45. Oppert JM. Obésités : quelles mesures pour les « phénotypes » à risque cardiovasculaire ? . *Sang Thrombose Vaisseaux* 2003; 15(9):[551-6 pp.].
46. NIH, NHLBI. The Practical Guide Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults NIH; 2000.
47. Eston R, Reilly T. KINANTHROPOMETRY AND EXERCISE PHYSIOLOGY LABORATORY MANUAL. Tests, procedures and data USA
Canada: Routledge; 2009.
48. Heyward, Vivian H, Dale R, Wagner. Applied Body Composition Assessment. USA: Human Kinetics; 2004. 280 p.
49. Gary P. Why do we use the Body Mass Index (BMI)? 2014 [updated 14/02/2019]. Available from:
<https://www.ptonthenet.com/content/articleprint.aspx?p=1&ArticleID=MzkyNCBsRHRmMGU5ZzA2VGJVM3IwcE5ESUFnPT0=>.
50. Després J, Lemieux I, Tchernof A, Couillard C, Pascot A, Lemieux S. Distribution et métabolisme des masses grasses.
51. Geer EB, Shen W. Gender differences in insulin resistance, body composition, and energy balance. *Gen Med.* 2009;6 Suppl 1:60-75.
52. Lanore F. Mincir par les thérapies douces. Paris: Lanor; 2008.
53. BENMAHIEDDINE A. DETERMINATION DE QUELQUES PARAMETRES BIOCHIMIQUES CHEZ LES FEMMES ENCEINTES OBESES AVEC OU SANS COMPLICATIONS ET CHEZ LEURS NOUVEAU-NES DANS LA REGION DE TLEMEN.
54. Matsuzawa Y, Fujioka S, Tokunaga K, Tarui S. Classification of obesity with respect to morbidity. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1992;200(2):197-201.
55. Williams G, Frühbeck G. Obesity Science to practice. Italy: Wiley-Blackwell; 2009.
56. Castel A. L'orlistat dosé à 60 mg, ALLI®, premier médicament en vente libre pour traiter le surpoids et l'obésité. 2012.
57. Liu TM, Martina M, Hutmacher DW, Hui JH, Lee EH, Lim B. Identification of common pathways mediating differentiation of bone marrow- and adipose tissue-derived human

mesenchymal stem cells into three mesenchymal lineages. *Stem cells* (Dayton, Ohio). 2007;25(3):750-60.

58. Rosen ED, MacDougald OA. Adipocyte differentiation from the inside out. *Nature reviews Molecular cell biology*. 2006;7(12):885-96.

59. Williams G, Fruhbeck G. *Obesity: Science to practice*: John Wiley & Sons; 2009. 585 p.

60. Frontini A, Cinti S. Distribution and Development of Brown Adipocytes in the Murine and Human Adipose Organ. *Cell Metabolism*. 2010;11(4):253-6.

61. Rosen Evan D, Spiegelman Bruce M. What We Talk About When We Talk About Fat. *Cell*. 2014;156(1):20-44.

62. Carriere A, Jeanson Y, Casteilla L. La redécouverte des adipocytes de type brun chez l'homme: un espoir pour la lutte contre les maladies métaboliques? *Obésité*. 2015;10(4):254-61.

63. Sanchez-Gurmaches J, Guertin DA. Adipocyte lineages: Tracing back the origins of fat. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):340-51.

64. Jossart C. Le rôle et la régulation du pyroglutamylated RF-amide peptide dans le tissu adipeux lors de l'obésité. 2013.

65. Zwick RK, Guerrero-Juarez CF, Horsley V, Plikus MV. Anatomical, physiological, and functional diversity of adipose tissue. *Cell metabolism*. 2018;27(1):68-83.

66. Alligier M, Seyssel K, Disse E, Laville M. Le tissu adipeux: couleur, localisation, fonctions et autres données nouvelles 2013.

67. Mariman ECM, Wang P. Adipocyte extracellular matrix composition, dynamics and role in obesity. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2010;67(8):1277-92.

68. Langin D, Frühbeck, G., Frayn, K. N. and Lafontan, M. Adipose Tissue: Development, Anatomy and Functions. In: Frühbeck GWaG, editor. *Obesity*.

2009

69. Laharrague P, Planat-Bénard V, Chavoïn JP, Grolleau-Raoux JL, Cousin B, Casteilla L. Le tissu adipeux : un tissu à tout faire ? : Adipose tissue: Jack of all trades? *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2012;6(3):195-8.

70. Lee M-J, Wu Y, Fried SK. Adipose tissue heterogeneity: Implication of depot differences in adipose tissue for obesity complications. *Molecular Aspects of Medicine*. 2013;34(1):1-11.

71. Lafontan M. Tissu adipeux : glande endocrine polyvalente. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2007;42(2):79-83.

72. Meissburger B. *Molecular mechanisms of adipogenesis in obesity and the metabolic syndrome*: ETH Zurich; 2010.

73. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2001;50(4):425-35.

74. Sacks HS, Fain JN. Human epicardial adipose tissue: a review. *American heart journal*. 2007;153(6):907-17.

75. Després JP. Is visceral obesity the cause of the metabolic syndrome? *Annals of Medicine*. 2006;38(1):52-63.

76. Robelin J, Casteilla L. Différenciation, croissance et développement du tissu adipeux. *INRA Productions animales*. 1990;3(4):243-52.

77. Mourot J. Mise en place des tissus adipeux sous-cutanés et intramusculaires et facteurs de variation quantitatifs et qualitatifs chez le porc. *Productions Animales* 5 (14), 355-363(2001). 2001.

78. Ailhaud G. Hormones et développement adipocytaire. 1997.
79. Pigeyre M. Évolution des concepts physiopathologiques de l'obésité. *La Presse Médicale*. 2010;39(9):907-12.
80. Aldiss P, Betts J, Sale C, Pope M, Budge H, Symonds ME. Exercise-induced 'browning' of adipose tissues. *Metabolism: clinical and experimental*. 2018;81:63-70.
81. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper
Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Archives of Medical Science*. 2013;9(2):191-200.
82. Ellero-Simatós S. Le tissu adipeux. L'hypoderme ou tissu adipeux blanc sous cutané. *Biologie de la peau: Michel Démarchez*; 2013 [updated 15/05/2019; cited 2013. Available from: <http://biologiedelapeau.fr/spip.php?article28>.
83. Faucher P, Poitou C. Physiopathologie de l'obésité. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2016;83(1):6-12.
84. De Barros S. Les métalloprotéases matricielles 2 et 9 et la différenciation des cellules progénitrices du tissu adipeux humain: Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier; 2007.
85. Ottaviani S. Obésité et polyarthrite rhumatoïde. *Revue du Rhumatisme Monographies*. 2016;83(1):29-33.
86. Trayhurn P, Wood IS. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British journal of nutrition*. 2004;92(3):347-55.
87. Binnert C, Tappy L. Physiopathologie de l'obésité. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2001;15(3):194-7.
88. Clement K, Langin D. Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. *Journal of internal medicine*. 2007;262(4):422-30.
89. Basdevant A. Histoire naturelle des obésités. *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2004;62(2):80-6.
90. Dubern B, Clément K. Les aspects génétiques de l'obésité. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2007;1(2):22-7.
91. Gatta-Cherifi B. Obésités : quoi de neuf en 2016 ? *Annales d'Endocrinologie*. 2016;77:S29-S35.
92. Poitou C, Dubern B, Clément K. Génétique des obésités monogéniques: Genetics of monogenic obesities. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2011;5(5):492-6.
93. Chirila A, Gaborit B, Morange PE, Dutour A, Boullu-Ciocca S. Que faire de la génétique de l'obésité en pratique clinique ? *La Presse Médicale*. 2010;39(9):921-9.
94. SCHEEN A, Junien C. Epigénétique, interface entre environnement et gènes: rôle dans les maladies complexes. *Revue Médicale de Liège*. 2012;67(5-6):250-7.
95. Ronga-Pezeret S. SYNTHÈSE: Obésité et facteurs environnementaux. *Environnement, Risques & Santé*. 2018;3(1):17.
96. Lecoutre S, Laborie C, Eberlé D, Pourpe C, Montel V, Coopman AD, et al. Implication des mécanismes épigénétiques dans la programmation de l'adiposité chez la descendance suite à une obésité maternelle. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2016;30(3):280.
97. Dramane G, Ahyi V, Akpona S. L'obésité dans les pays en développement : causes et implications au Bénin. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2017;11(7):657-63.
98. Gallou-Kabani C, Junien C. Nutritional epigenomics of metabolic syndrome: new perspective against the epidemic. *Diabetes*. 2005;54(7):1899-906.
99. Durmuş B, Ay L, Hokken-Koelega ACS, Raat H, Hofman A, Steegers EAP, et al. Maternal smoking during pregnancy and subcutaneous fat mass in early childhood. The Generation R Study. *European journal of epidemiology*. 2011;26(4):295-304.
100. El Hajj N, Schneider E, Lehnen H, Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2014;148(6):R111-20.

101. Whitaker RC. Predicting preschooler obesity at birth: the role of maternal obesity in early pregnancy. *Pediatrics*. 2004;114(1):e29-36.
102. Chaput J-P, Ferraro ZM, Prud'homme D, Sharma AM. Mythes largement répandus à propos de l'obésité. *Canadian Family Physician*. 2014;60(11):981-4.
103. Blanchet C, Plante C, Rochette L. La consommation alimentaire et les apports nutritionnels des adultes québécois: Institut national de santé publique du Québec; 2009.
104. OMS. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale. Rapport d'une consultation de l'OMS. Genève: Organisation Mondiale de la Santé; 2003.
105. Ziegler O, Quilliot D, Guerci B. Physiopathologie de l'obésité. *Annales d'Endocrinologie*. 2000;61(6):12-23.
106. Ziegler O, Quilliot D, Guerci B, Drouin P. Macronutriments, masse grasse, flux d'acides gras et insulinosensibilité. *EM consulte* 2001;27(2):261-7.
107. Raclot T, Oudart H. CORPS GRAS ET OBESITE Acides gras alimentaires et obésité: aspects qualitatifs et quantitatifs. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*. 2000;7(1):77-85.
108. Basdevant A. L'obésité : origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*. 2006;329(8):562-9.
109. Bertin E, Ostermann G. Comportement alimentaire et obésité : place de la symbolique alimentaire. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. 2017;52(3):122-8.
110. Léonard T, Foulon C, Guelfi JD. Troubles du comportement alimentaire chez l'adulte. *EMC - Psychiatrie*. 2005;2(2):96-127.
111. Berdah C. Obésité et troubles psychopathologiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. 2010;168(3):184-90.
112. OMS. Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. France: Organisation mondiale de la santé; 2004 [
113. Ronga-Pezeret S. OBÉSITÉ ET FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX.
114. Ball K, Timperio AF, Crawford DA. Understanding environmental influences on nutrition and physical activity behaviors: where should we look and what should we count? *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2006;3(1):33.
115. Regaieg S, Charfi N, Elleuch M, Mnif F, Marrakchi R, Yaich S, et al. Obésité, activité physique et temps de sédentarité chez des adolescents scolarisés, âgés de 15 à 18 ans de la ville de Sfax (Tunisie). *Pan African Medical Journal*. 2015;22(1).
116. Sittarame F, Golay A. Comportement d'inactivité physique: une réponse adaptative inappropriée au maintien de la santé dans nos sociétés? *Revue médicale suisse*. 2013;9(379):679-83.
117. Zhang T, Wang P, Liu H, Wang L, Li W, Leng J, et al. Physical Activity, TV Watching Time, Sleeping, and Risk of Obesity and Hyperglycemia in the Offspring of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus. *Scientific Reports*. 2017;7:41115.
118. Basdevant A, Guy-Grand B. Médecine de l'obésité. France: Médecine-Sciences Flammarion; 2004. 431 p.
119. Lecerf J-M. Stress et obésité. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2006;20(2):99-107.
120. Hales CM, Fryar CD, Carroll MD, Freedman DS, Aoki Y, Ogden CL. Differences in Obesity Prevalence by Demographic Characteristics and Urbanization Level Among Adults in the United States, 2013-2016 Obesity Prevalence by Demographic Characteristics and Urbanization Level in US Adults, 2013-2016 Obesity Prevalence by Demographic Characteristics and Urbanization Level in US Adults, 2013-2016. *JAMA*. 2018;319(23):2419-29.
121. Guyomard H, Detang-Dessendre C, Requillart V, Soler L-G. La Politique agricole commune doit-elle intégrer des objectifs de lutte contre le surpoids et l'obésité? *INRA Sciences Sociales*. 2018;2018(910-2018-4636):1.

122. Audrain-McGovern J, Benowitz N. Cigarette smoking, nicotine, and body weight. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2011;90(1):164-8.
123. Bush T, Lovejoy JC, Deprey M, Carpenter KM. The effect of tobacco cessation on weight gain, obesity, and diabetes risk. *Obesity*. 2016;24(9):1834-41.
124. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Giovino GA, Byers T. Smoking cessation and severity of weight gain in a national cohort. *New England Journal of Medicine*. 1991;324(11):739-45.
125. Daver J, Bierme R, editors. *Bénéfices à court et à long termes de l'arrêt de la consommation de tabac*. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*; 2001: Elsevier.
126. Russell M, Nochajski TH, Freudenheim JL, Hovey K, Trevisan M, Muti P, et al. Alcohol Drinking Patterns Differentially Affect Central Adiposity as Measured by Abdominal Height in Women and Men. *The Journal of Nutrition*. 2003;133(8):2655-62.
127. Consommation d'alcool et statut nutritionnel: INSERM; 2001 [updated 25/02/2019]. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/168/?sequence=18>.
128. Bonhomme P. *Prise de poids iatrogène et gestion à l'officine*. HAL: faculté de pharmacie Josef Fourier; 2013.
129. Poutier A, Ung C, Delhumeau S, Hamidi Y. Le rôle du pharmacien dans la prévention de l'obésité. *Actualités Pharmaceutiques*. 2017;56(566):25-9.
130. Haffner SM. Relationship of metabolic risk factors and development of cardiovascular disease and diabetes. *Obesity (Silver Spring, Md)*. 2006;14 Suppl 3:121s-7s.
131. Schlienger J-L. *Conséquences pathologiques de l'obésité*. La Presse Médicale. 2010;39(9):913-20.
132. Klop B, Elte JWF, Cabezas MC. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. *Nutrients*. 2013;5(4):1218.
133. Franssen R, Monajemi H, Stroes ES, Kastelein JJ. Obesity and dyslipidemia. *The Medical clinics of North America*. 2011;95(5):893-902.
134. Howard BV, Ruotolo G, Robbins DC. Obesity and dyslipidemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003;32(4):855-67.
135. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
136. Bonnet F, Lavile M. Le syndrome métabolique: définition, épidémiologie, complications. *Spectra biologique*. 2005;145:27.
137. Junquero D, Rival Y. Syndrome métabolique: quelle définition pour quel (s) traitement (s)? *médecine/sciences*. 2005;21(12):1045-53.
138. Delarue J, Allain G, Guillermin S. Le syndrome métabolique. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2006;20(2):114-7.
139. Stamler J, Neaton JD, Wentworth DN. Blood pressure (systolic and diastolic) and risk of fatal coronary heart disease. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 1989;13(5 Suppl):I2-12.
140. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *Jama*. 1978;240(15):1607-10.
141. Messerli FH, Sundgaard-Riise K, Reisin E, Dreslinski G, Dunn FG, Frohlich E. Disparate cardiovascular effects of obesity and arterial hypertension. *The American journal of medicine*. 1983;74(5):808-12.
142. Basdevant A. L'obésité: origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*. 2006;329(8):562-9.
143. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(17):1230-5.

144. JØRGENSEN T. Prevalence of gallstones in a Danish population. *American journal of epidemiology*. 1987;126(5):912-21.
145. Jørgensen T. Gall stones in a Danish population. Relation to weight, physical activity, smoking, coffee consumption, and diabetes mellitus. *Gut*. 1989;30(4):528-34.
146. Halsted CH. Obesity: effects on the liver and gastrointestinal system. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 1999;2(5):425-9.
147. Utzschneider KM, Kahn SE. The role of insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(12):4753-61.
148. Kasiske BL, Crosson JT. Renal disease in patients with massive obesity. *Archives of internal medicine*. 1986;146(6):1105-9.
149. Hsu C-y, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Annals of internal medicine*. 2006;144(1):21-8.
150. Bonnet F, Deprele C, Sassolas A, Moulin P, Berthezène F, Berthoux F. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA nephritis. *American journal of kidney diseases*. 2001;37(4):720-7.
151. Liu B, Balkwill A, Banks E, Cooper C, Green J, Beral V. Relationship of height, weight and body mass index to the risk of hip and knee replacements in middle-aged women. *Rheumatology*. 2007;46(5):861-7.
152. Loenen HM, Eshuis H, Löwik MR, Schouten EG, Hulshof KF, Odink J, et al. Serum uric acid correlates in elderly men and women with special reference to body composition and dietary intake (Dutch Nutrition Surveillance System). *Journal of clinical epidemiology*. 1990;43(12):1297-303.
153. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Weight control and physical activity in cancer prevention. *Obesity Reviews*. 2002;3(1):5-8.
154. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 2008;371(9612):569-78.
155. Salaün H, Thariat J, Vignot M, Merrouche Y, Vignot S. Obésité et cancer. *Bulletin du Cancer*. 2017;104(1):30-41.
156. Van Kruijsdijk RC, Van Der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*. 2009;18(10):2569-78.
157. Vrbikova J, Hainer V. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Obesity facts*. 2009;2(1):26-35.
158. Le Goff S, Lédée N, Bader G. Obésité et reproduction : revue de la littérature. *Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2008;36(5):543-50.
159. de Mola Loret J. Obesity and its relationship to infertility in men and women. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2009;36(2):333-46, ix.
160. Hollmann M, Runnebaum B, Gerhard I. Impact of waist-hip-ratio and body-mass-index on hormonal and metabolic parameters in young, obese women. *International journal of obesity*. 1997;21(6):476.
161. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility. *Maturitas*. 2006;54(4):363-71.
162. Luppino FS, de Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BW, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(3):220-9.
163. santé Omdl. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale: World Health Organization; 2003.
164. Quilliot D, Roché G, Mohebbi H, Sirvaux M-A, Böhme P, Ziegler O. Prise en charge de l'obésité de l'adulte. *La Presse Médicale*. 2010;39(9):930-44.

165. santé Omdl. Obésité: prévention et prise en charge de l'épidémie mondiale: Organisation mondiale de la Santé; 2003.
166. Aronne LJ, Wadden T, Isoldi KK, Woodworth KA. When prevention fails: obesity treatment strategies. *The American journal of medicine*. 2009;122(4 Suppl 1):S24-32.
167. ZIEGLER O, QUILLIOT D. Prise en charge de l'obésité de l'adulte: Obésité. *La Revue du praticien*. 2005;55(13):1437-52.
168. Network SIG. Obesity in Scotland. Integrating Prevention with Weight Management. A National Clinical Guideline Recommended for Use in Scotland by the Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Pilot Edition. SIGN. 1996.
169. National Heart L, Institute B. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Obes Res*. 1998;6:51S-210S.
170. Organization WH. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation on obesity, Geneva, 3-5 June 1997. Geneva: World Health Organization; 1998.
171. Basdevant A, Bas-Theron F, Combris P, Ducimetiere P, Frelut M-L, Laville M, et al. Obésité: bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge: Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM); 2006.
172. Ciangura C, Faucher P, Oppert J-M. Activité physique, nutrition et obésité. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014;28(4):279-86.
173. Committee PAGA. Physical activity guidelines for Americans. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. 2008:15-34.
174. Basdevant A. Traitement de l'obésité : le point de vue du médecin d'adulte. *Archives de Pédiatrie*. 2004;11(6):625-7.
175. Merrouche M, Coffin B. Obésité: prise en charge, indications et méthodes du traitement endoscopique et chirurgical. *EMC-Hepato-Gastroenterologie*. 2005;2(3):189-200.
176. Kramer FM, Jeffery RW, Forster JL, Snell MK. Long-term follow-up of behavioral treatment for obesity: patterns of weight regain among men and women. *International journal of obesity*. 1989;13(2):123-36.
177. Glenny A, O'meara S, Melville A, Sheldon T, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *International journal of obesity*. 1997;21(9):715.
178. Scheen A, Lefebvre P. Pharmacological treatment of obesity: present status. *International Journal of Obesity*. 1999;23(S1):S47.
179. Drolet B, Simard C, Poirier P. Impact of Weight-Loss Medications on the Cardiovascular System. *American journal of cardiovascular drugs*. 2007;7(4):273-88.
180. Scheen AJ, Van Gaal LF. Médicaments de l'obésité et risque cardiovasculaire: Anti-obesity drugs and cardiovascular risk. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2012;6(1):31-7.
181. Faure S. Médicaments de l'obésité. *Actualités Pharmaceutiques*. 2014;53(532):53-5.
182. McClendon KS, Riche DM, Uwaifo GI. Orlistat: current status in clinical therapeutics. *Expert opinion on drug safety*. 2009;8(6):727-44.
183. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care*. 2004;27(1):155-61.
184. Muls E, Kolanowski J, Scheen A. The effects of orlistat on weight and on serum lipids in obese patients with hypercholesterolemia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *International journal of obesity*. 2001;25(11):1713.
185. Filou V, Richou M, Bughin F, Fédou C, de Mauverger E, Mercier J, et al. Complémentarité de la chirurgie bariatrique et de l'activité physique. *Science & Sports*. 2018;33(2):65-72.

186. Schaaf C, Iannelli A, Gugenheim J. État actuel de la chirurgie bariatrique en France. E-mémoires de L'Académie Nationale de Chirurgie. 2015;14:104-10.
187. Deluzarche C. Définition | Carence - Carence alimentaire - Déficit alimentaire | Futura Santé [updated 23/05/2019. Available from: <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-carence-674/>
188. De Flines J, Bruwier L, DeRoover A, Paquot N. Obésité et carences préopératoires. Nutrition clinique et métabolisme. 2013;27(2):82-6.
189. Quilliot D, Michot N, Sirveaux M-A, Reibel N, Brunaud L. La carence martiale avant et après chirurgie bariatrique. Obésité. 2017;12(3):227-35.
190. Quilliot D, Sirveaux M-A, Ziegler O, Reibel N, Brunaud L. Carences en vitamines, minéraux et éléments traces, et dénutrition après chirurgie de l'obésité. Nutrition clinique et métabolisme. 2017;31(4):309-20.
191. Favier M, Hininger-Favier I. Faut-il supplémenter en fer les femmes enceintes? Gynécologie obstétrique & fertilité. 2004;32(3):245-50.
192. Wilkinson N, Pantopoulos K. The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. Frontiers in Pharmacology. 2014;5(176).
193. Mezoud A, Agli A-N, Oulamara H. Statut martial et échanges Fœto-Maternels de Fer: Université des frères Mentouri Constantine; 2018.
194. Couque N, Trawinski E, Elion J. Génétique des maladies de l'hémoglobine. Revue Francophone des Laboratoires. 2016;2016(481):49-60.
195. Hulin S, Durandy Y, editors. Intérêt du fer intraveineux dans les anémies induites par l'hémodilution en chirurgie cardiaque pédiatrique. Annales francaises d'anesthesie et de reanimation; 2005: Elsevier.
196. Broglio A. Anémie ferriprive pendant la grossesse: comment la diagnostiquer correctement et éviter une supplémentation inappropriée? : UHP-Université Henri Poincaré; 2010.
197. Ordway GA, Garry DJ. Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. Journal of Experimental Biology. 2004;207(20):3441-6.
198. Mario N, Pernet P. Les difficultés d'interprétation du bilan martial. Revue Francophone des Laboratoires. 2008;2008(406):67-71.
199. Carpenter CE, Mahoney AW. Contributions of heme and nonheme iron to human nutrition. Critical reviews in food science and nutrition. 1992;31(4):333-67.
200. Lönnerdal B, Bryant A, Liu X, Theil EC. Iron absorption from soybean ferritin in nonanemic women. The American journal of clinical nutrition. 2006;83(1):103-7.
201. Dognin J, Girardet J, Chapron Y. Etude polarographique de la mobilisation du fer de la ferritine. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 1973;297(2):276-84.
202. Bessis M, Breton-Gorius J. Différents aspects du fer dans l'organisme: II. Différentes formes de l'hémosidérine. The Journal of Cell Biology. 1959;6(2):237-40.
203. Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. Drug discovery today. 2005;10(4):267-73.
204. Beguin Y. Le métabolisme du fer. Hématologie. 2002;8:S7-S11.
205. Brissot P, Ropert M, Le Lan C, Loréal O. Non-transferrin bound iron: A key role in iron overload and iron toxicity. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - General Subjects. 2012;1820(3):403-10.
206. Andrews NC. Disorders of iron metabolism. N Engl J Med. 1999;341(26):1986-95.
207. Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Données récentes sur le métabolisme du fer: un état de transition. La revue de medecine interne. 2005;26(4):315-24.

208. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne*. 2013;34(1):17-25.
209. Aissiou MYeA. Prévalence de l'anémie ferriprive et de la malnutrition protéino-énergétique chez un groupe d'enfants âgés de 6 mois à 5 ans en bonne santé apparente recrutés dans deux centres sanitaires de la Daïra d'El Idrissia (Wilaya de Djelfa) 2014.
210. Hininger-Favier I, Hercberg S, BINET J-L, ARON E, GODEAU P, RERAT A, et al. Besoins, apports et disponibilité du fer. *Bulletin de l'académie nationale de médecine*. 2005;189(8):1623-33.
211. Tounian P, Chouraqui J-P. Fer et nutrition. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S23-5S31.
212. Baudin B. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(442):55-9.
213. Anderson GJ, Frazer DM. Recent advances in intestinal iron transport. *Current gastroenterology reports*. 2005;7(5):365.
214. Viatte L, Vaultont S. L'hépcidine: un nouveau regard sur le métabolisme du fer. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2005;12(3):199-209.
215. Beaumont C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *médecine/sciences*. 2004;20(1):68-72.
216. Delaby C, Deybach J-C, Beaumont C. L'hépcidine et le métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne*. 2007;28(7):510-2.
217. Vaultont S. Métabolisme du fer. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S32-5S9.
218. Loréal O, Ropert M, Doyard M, Island M-L, Fatih N, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer en 2012. *Revue Francophone des Laboratoires*. 2012;2012(442):31-7.
219. Donovan A, Lima CA, Pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, et al. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell metabolism*. 2005;1(3):191-200.
220. Andrews NC. The iron transporter DMT1. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 1999;31(10):991-4.
221. McKie AT, Barrow D, Latunde-Dada GO, Rolfs A, Sager G, Mudaly E, et al. An iron-regulated ferric reductase associated with the absorption of dietary iron. *Science (New York, NY)*. 2001;291(5509):1755-9.
222. Bazin T, Lamarque D. Acid secretion: regulation, clinical applications, news. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*. 2018;25(4):342-52.
223. Dillon J. Prévention de la carence en fer et des anémies ferriprives en milieu tropical. *Médecine tropicale*. 2000;60(1):83-91.
224. Kassir A. Carence en fer: une perspective diagnostique et thérapeutique en psychiatrie. *L'Encéphale*. 2017;43(1):85-9.
225. Cacoub P. La carence martiale: nouvelles approches physiopathologiques et implications thérapeutiques. *La Revue De Médecine Interne*. 2018.
226. Cadet E, Gadenne M, Capron D, Rochette J. Advances in iron metabolism: a transition state. *La Revue de médecine interne*. 2005;26(4):315-24.
227. Robson KJH, Merryweather-Clarke AT, Cadet E, Viprakasit V, Zaahl MG, Pointon JJ, et al. Recent advances in understanding haemochromatosis: a transition state. *Journal of medical genetics*. 2004;41(10):721-30.
228. Jouanolle A-M, Douabin-Gicquel V, Halimi C, Loréal O, Fergelot P, Delacour T, et al. Novel mutation in ferroportin 1 gene is associated with autosomal dominant iron overload. *Journal of Hepatology*. 2003;39(2):286-9.
229. Sidani S. L'exploration de l'érythropoïèse via le taux sérique des récepteurs solubles de la transferrine (Rs-Tf) chez les sujets anémiques 2018.

230. Vulpe CD, Kuo YM, Murphy TL, Cowley L, Askwith C, Libina N, et al. Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nature genetics*. 1999;21(2):195-9.
231. Cao C, O'Brien KO. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutrition reviews*. 2013;71(1):35-51.
232. Omar S, Feki M, Kaabachi N. [Iron metabolism, overview and recent insights]. *Annales de biologie clinique*. 2006;64(6):523-34.
233. Cheng Y, Zak O, Aisen P, Harrison SC, Walz T. Structure of the human transferrin receptor-transferrin complex. *Cell*. 2004;116(4):565-76.
234. Dautry-Varsat A. Receptor-mediated endocytosis: the intracellular journey of transferrin and its receptor. *Biochimie*. 1986;68(3):375-81.
235. Fleming MD, Romano MA, Su MA, Garrick LM, Garrick MD, Andrews NC. Nramp2 is mutated in the anemic Belgrade (b) rat: evidence of a role for Nramp2 in endosomal iron transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95(3):1148-53.
236. Ohgami RS, Campagna DR, Greer EL, Antiochos B, McDonald A, Chen J, et al. Identification of a ferrireductase required for efficient transferrin-dependent iron uptake in erythroid cells. *Nature genetics*. 2005;37(11):1264-9.
237. Pietrangelo A. Non-HFE hemochromatosis. *Hepatology*. 2004;39(1):21-9.
238. Hercberg S, Cailhol J, Franchisseur C, Maurel M. La déficience en fer et l'anémie ferriprive dans la population française. *Revue Française des Laboratoires*. 2001;2001(334):55-8.
239. Green R, Charlton R, Seftel H, Bothwell T, Mayet F, Adams B, et al. Body iron excretion in man: a collaborative study. *The American journal of medicine*. 1968;45(3):336-53.
240. Royston E. The prevalence of nutritional anaemia in women in developing countries: a critical review of available information. 1982.
241. Knutson MD. Non-transferrin-bound iron transporters. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019;133:101-11.
242. Nam H, Wang C-Y, Zhang L, Zhang W, Hojyo S, Fukada T, et al. ZIP14 and DMT1 in the liver, pancreas, and heart are differentially regulated by iron deficiency and overload: implications for tissue iron uptake in iron-related disorders. *Haematologica*. 2013;98(7):1049-57.
243. Wang C-Y, Jenkitkasemwong S, Duarte S, Sparkman BK, Shawki A, Mackenzie B, et al. ZIP8 is an iron and zinc transporter whose cell-surface expression is up-regulated by cellular iron loading. *Journal of Biological Chemistry*. 2012;287(41):34032-43.
244. Eisenstein RS. Iron regulatory proteins and the molecular control of mammalian iron metabolism. *Annual review of nutrition*. 2000;20:627-62.
245. Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. *Cell*. 2004;117(3):285-97.
246. Anderson CP, Shen M, Eisenstein RS, Leibold EA. Mammalian iron metabolism and its control by iron regulatory proteins. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2012;1823(9):1468-83.
247. Schranzhofer M, Schifrer M, Cabrera JA, Kopp S, Chiba P, Beug H, et al. Remodeling the regulation of iron metabolism during erythroid differentiation to ensure efficient heme biosynthesis. *Blood*. 2006;107(10):4159-67.
248. Salahudeen AA, Thompson JW, Ruiz JC, Ma HW, Kinch LN, Li Q, et al. An E3 ligase possessing an iron-responsive hemerythrin domain is a regulator of iron homeostasis. *Science (New York, NY)*. 2009;326(5953):722-6.
249. Dupont C. Prévalence de la carence en fer. *Archives de Pédiatrie*. 2017;24(5):5S45-5S8.

250. Finn K, Callen C, Bhatia J, Reidy K, Bechard L, Carvalho R. Importance of dietary sources of iron in infants and toddlers: lessons from the FITS study. *Nutrients*. 2017;9(7):733.
251. Lanzkowsky P. Iron-deficiency anemia. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*: Elsevier; 2016. p. 69-83.
252. Breyman C, editor Iron deficiency anemia in pregnancy. *Seminars in hematology*; 2015: Elsevier.
253. Arlet J, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Iron therapy: Indications, limitations and modality. *La Revue de medecine interne*. 2013;34(1):26-31.
254. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *The Lancet*. 2016;387(10021):907-16.
255. EL AZAMI K. Le fer: aspects métaboliques, problèmes de carence et situation actuelle au Maroc 2013.
256. Celi J, Samii K, Perrier A, Reny J-L. Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte: comment orienter le diagnostic? *Revue médicale suisse*. 2011(313):2018.
257. Dubost É, Dupuis A. La prise en charge des anémies par carence. *Actualités pharmaceutiques hospitalières*. 2011;7(26):10-7.
258. Cozon GJN. Carence en fer et troubles digestifs. *Transfusion Clinique et Biologique*. 2014;21(4):189-92.
259. Fehr J, Favrat B, Schleiffenbaum B, Krayenbühl PA, Kapanci C, von Orelli F. Diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie. *Rev Med Suisse*. 2009;5:2229-34.
260. Levy C, Siguret V. L'anémie du sujet âgé: une étiologie peut en cacher une autre! *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 2007;22(4):215-21.
261. Espanel C, Kafando E, Herault B, Petit A, Herault O, Binet C. Iron deficiency anaemia: clinical presentation, biological diagnosis and management. *Transfusion clinique et biologique: journal de la Societe francaise de transfusion sanguine*. 2007;14(1):21-4.
262. Graner JL. Addison, pernicious anemia and adrenal insufficiency. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 1985;133(9):855-80.
263. Schlienger JL, Monnier L. L'épopée de la découverte des vitamines: The history of the discovery of vitamins. *Médecine des Maladies Métaboliques*. 2011;5(6):593-7.
264. Watanabe F. Vitamin B12 sources and bioavailability. *Experimental biology and medicine*. 2007;232(10):1266-74.
265. O'Leary F, Samman S. Vitamin B12 in health and disease. *Nutrients*. 2010;2(3):299-316.
266. Scott J. Bioavailability of vitamin B₁₂. *Eur J Clin Nutr*. 1997;51(1):S49-S53.
267. Gruber K, Puffer B, Kraeutler B. Vitamin B 12-derivatives—enzyme cofactors and ligands of proteins and nucleic acids. *Chemical Society Reviews*. 2011;40(8):4346-63.
268. Hardlei TF, Mørkbak AL, Bor MV, Bailey LB, Hvas A-M, Nexø E. Assessment of vitamin B12 absorption based on the accumulation of orally administered cyanocobalamin on transcobalamin. *Clinical chemistry*. 2010;56(3):432-6.
269. Nohr D, Biesalski HK. Vitamin B12. *Reference Module in Food Science*: Elsevier; 2016.
270. Sahel H. Une hyperpigmentation révélant un déficit sévère en vitamine B12. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 2019;32(2):99-104.
271. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment*: Oxford university press, USA; 2005.
272. Pinhas-Hamiel O, Doron-Panush N, Reichman B, Nitzan-Kaluski D, Shalitin S, Geva-Lerner L. Obese children and adolescents: a risk group for low vitamin B12 concentration. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 2006;160(9):933-6.
273. Moll R, Davis B. Iron, vitamin B12 and folate. *Medicine*. 2017;45(4):198-203.

274. Kozyraki R, Cases O. Vitamin B12 absorption: Mammalian physiology and acquired and inherited disorders. *Biochimie*. 2013;95(5):1002-7.
275. Perron NJ, Braillard O, Casini A. Déficit en vitamine B12: Hopitaux Universitaires de Genève; 2013.
276. Andres E, Serraj K, Mecili M, Ciobanu E, Vogel T, Weitten T. Mise au point sur la vitamine B12 administrée par voie orale. *Annales d'Endocrinologie*. 2009;70(6):455-61.
277. Guéant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP. Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamine B12). *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1993;8(2):89-96.
278. Rosenberg IH, Lindenbaum J, Wilson PW, Allen RH, Stabler SP. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1994;60(1):2-11.
279. Nau F, Nys Y, Yamakawa Y, Rehault-Godbert S. Intérêt nutritionnel de l'œuf en alimentation humaine. *Productions animales*. 2010;23(2):225.
280. Médart J. Manuel pratique de nutrition: l'alimentation préventive et curative: De Boeck Supérieur; 2009.
281. Andrès E, Vidal-Alaball J, Federici L, Loukili NH, Zimmer J, Kaltenbach G. Clinical aspects of cobalamin deficiency in elderly patients. Epidemiology, causes, clinical manifestations, and treatment with special focus on oral cobalamin therapy. *European Journal of internal medicine*. 2007;18(6):456-62.
282. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger JL. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 2005;26(12):938-46.
283. Savage DG, Lindenbaum J, Stabler SP, Allen RH. Sensitivity of serum methylmalonic acid and total homocysteine determinations for diagnosing cobalamin and folate deficiencies. *The American Journal of Medicine*. 1994;96(3):239-46.
284. Le Guenno G, Quilliot D. Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine). *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2014;28(2):130-4.
285. da Silva VC, Fernandes L, Haseyama EJ, Agamme ALDA, Shinohara EMG, Muniz MTC, et al. Effect of vitamin B deprivation during pregnancy and lactation on homocysteine metabolism and related metabolites in brain and plasma of mice offspring. *PloS one*. 2014;9(4):e92683.
286. Langan RC, Zawistoski KJ. Update on vitamin B12 deficiency. *American family physician*. 2011;83(12):1425-30.
287. Zulfiqar A-A, Serraj K, Pennaforte J-L, Andrès E. Maladie de Biermer: de la physiopathologie à la clinique. *Médecine thérapeutique*. 2012;18(1):21-9.
288. Stabler SP. Vitamin B12 Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(2):149-60.
289. Carmel R. Current concepts in cobalamin deficiency. *Annual review of medicine*. 2000;51(1):357-75.
290. Kaptan K, Beyan C, Ural AU, Cetin T, Avcu F, Gülşen M, et al. *Helicobacter pylori*— is it a novel causative agent in vitamin B12 deficiency? *Archives of internal medicine*. 2000;160(9):1349-53.
291. Klee GG. Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B12 and folate. *Clinical chemistry*. 2000;46(8):1277-83.
292. Dharmarajan TS, Adiga G, Norkus EP. Vitamin B12 deficiency. Recognizing subtle symptoms in older adults. *Geriatrics (Basel, Switzerland)*. 2003;58(3):30-4, 7-8.
293. Rice L. Food Cobalamin Malabsorption: A Usual Cause of Vitamin B12 Deficiency— Reply. *Archives of internal medicine*. 2000;160(13):2061-7.
294. Pautas E, Chérin P, De Jaeger C, Godeau P. Carence en vitamine B12 chez le sujet âgé. *La Presse médicale*. 1999;28(32):1767-70.

295. Katsaros T, Filioussi K, Bonovas S. Should we screen diabetic patients using biguanides for megaloblastic anaemia? *Australian family physician*. 2003;32(5):383.
296. Reinstatler L, Qi YP, Williamson RS, Garn JV, Oakley GP. Association of Biochemical B₁₂ Deficiency With Metformin Therapy and Vitamin B₁₂ Supplements. *The National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006*. 2012;35(2):327-33.
297. Andrès E, Perrin A-E, Demangeat C, Kurtz J-E, Vinzio S, Grunenberger F, et al. The syndrome of food-cobalamin malabsorption revisited in a department of internal medicine. A monocentric cohort study of 80 patients. *European journal of internal medicine*. 2003;14(4):221-6.
298. Andrès E, Noel E, Kaltenbach G, Perrin A-E, Vinzio S, Goichot B, et al. Carences en vitamine B12 avec test de Schilling normal ou syndrome de non-dissociation de la vitamine B12 de ses protéines porteuses chez le sujet âgé. Etude de 60 patients. *La Revue de médecine interne*. 2003;24(4):218-23.
299. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *Cmaj*. 2004;171(3):251-9.
300. Boulat O, Rey F, Mooser V. Marqueurs biologiques des statuts vitaminiques B12 et D: Aspects analytiques d'importance clinique. *Revue Medicale Suisse*. 2012;8(360):2052-8.
301. Tanner SM, Sturm AC, Baack EC, Liyanarachchi S, de la Chapelle A. Inherited cobalamin malabsorption. Mutations in three genes reveal functional and ethnic patterns. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2012;7(1):56.
302. García Jiménez MC, Baldellou Vázquez A, Calvo Martín MT, Pérez-Lungmus G, López Pisón J. Déficit de cobalamina hereditario juvenil causado por mutaciones en el gen GIF. *Anales de Pediatría*. 2008;69(1):56-8.
303. Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B12) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood reviews*. 2007;21(3):113-30.
304. Orozco-Barrios CE, Battaglia-Hsu S-F, Arango-Rodriguez ML, Ayala-Davila J, Chery C, Alberto J-M, et al. Vitamin B12-impaired metabolism produces apoptosis and Parkinson phenotype in rats expressing the transcobalamin-oleosin chimera in substantia nigra. *PloS one*. 2009;4(12):e8268.
305. Altay C, Cetin M, Gümrük F, Irken G, Yetgin S, Laleli Y. Familial Selective Vitamin B12 Malabsorption (Imerslund-Grasbeck Syndrome) in a Pool of Turkish Patients. *Pediatric Hematology and Oncology*. 1995;12(1):19-28.
306. Guéant J-L, Elakoum R, Ziegler O, Coelho D, Feigerlova E, Daval J-L, et al. Nutritional models of foetal programming, and nutrigenomic and epigenomic dysregulations of fatty acid metabolism in the liver and heart. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*. 2014;466(5):833-50.
307. Watkins D, Schwartzenruber JA, Ganesh J, Orange JS, Kaplan BS, Nunez LD, et al. Novel inborn error of folate metabolism: identification by exome capture and sequencing of mutations in the *MTHFD1* gene in a single proband. *Journal of Medical Genetics*. 2011;48(9):590-2.
308. Scott CR, Hakami N, Teng CC, Sagerson RN. Hereditary transcobalamin II deficiency: The role of transcobalamin II in vitamin B12-mediated reactions. *The Journal of Pediatrics*. 1972;81(6):1106-10.
309. Häberle J, Pauli S, Berning C, Koch HG, Linnebank M. TC II deficiency: avoidance of false-negative molecular genetics by RNA-based investigations. *Journal Of Human Genetics*. 2009;54:331.
310. Hakami N, Neiman PE, Canellos GP, Lazerson J. Neonatal megaloblastic anemia due to inherited transcobalamin II deficiency in two siblings. *N Engl J Med*. 1971;285(21):1163-70.

311. Mimoun K. Effects of vitamine B12 deficiency on the brain in the murine model invalidated for the CD 320 gene : Behavioral approach and molecular mechanisms of hippocampo-dependent learning: Université de Lorraine; 2017.
312. Carmel R. Diagnosis and management of clinical and subclinical cobalamin deficiencies: Why controversies persist in the age of sensitive metabolic testing. *Biochimie*. 2013;95(5):1047-55.
313. Nicolas J-P, Gueant J-L. Absorption, distribution and excretion of vitamin B12. *Bulletin de l'Academie nationale de medecine*. 1994;178(3):551-65; discussion 65-8.
314. Dali-Youcef N, Andres E. An update on cobalamin deficiency in adults. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2009;102(1):17-28.
315. Federici L, Henoun Loukili N, Zimmer J, Affenberger S, Maloysel F, Andrès E. Manifestations hématologiques de la carence en vitamine B12: données personnelles et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*. 2007;28(4):225-31.
316. Zittoun J. Métabolisme des folates et des cobalamines. *Méthodes d'exploration. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. 1992;7(2):9-15.
317. mabrouk EE, Derbali H, Mansour M, Messelmeni M, Zaouali J, Mrissa R. Troubles neurologiques par carence en vitamine B12 : étude rétrospective de 29 cas. *Revue Neurologique*. 2015;171:A107.
318. Sahoo MK, Avasthi A, Singh P. Negative symptoms presenting as neuropsychiatric manifestation of vitamin B12 deficiency. *Indian journal of psychiatry*. 2011;53(4):370-1.
319. Mota A, Lázaro M, Alves R, Moreira A, Nobre M. Neuropsychiatric manifestations of vitamin B12 and folate deficiencies: Data from an inpatient psychiatric department. *European Psychiatry*. 2016;33:S371.
320. Ralapanawa DMPUK, Jayawickreme KP, Ekanayake EMM, Jayalath WATA. B12 deficiency with neurological manifestations in the absence of anaemia. *BMC research notes*. 2015;8:458-.
321. Scherer K. Neurologic Manifestations of Vitamin B12 Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(22):2208-.
322. Li Y-J, Ou J-J, Li Y-M, Xiang D-X. Dietary Supplement for Core Symptoms of Autism Spectrum Disorder: Where Are We Now and Where Should We Go? *Frontiers in psychiatry*. 2017;8:155-.
323. Stabler SP. Vitamin B12 deficiency. *The New England journal of medicine*. 2013;368(21):2041-2.
324. Quilliot D, Brunaud L, Reibel N, Ziegler O, Barnoud D, Bouteloup C, et al. Prévention et traitement des carences en vitamines, minéraux et oligo-éléments après chirurgie de l'obésité. *Nutrition clinique et métabolisme*. 2010;24(1):10.
325. Zaher FZ, Elmghari G, Elansari N, Zemrani Y, Chabaa L. Statut martial chez les sujets obèses. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 2016;30(3):267.
326. Ricci J. Évaluation du niveau d'activité physique et de condition physique. Questionnaire de Ricci et Gagnon, mis en ligne par Sanofi-Aventis.
327. SELTZER CC, MAYER J. Serum iron and iron-binding capacity in adolescents: II. Comparison of obese and nonobese subjects. *The American journal of clinical nutrition*. 1963;13(6):354-61.
328. Wenzel BJ, Stults HB, Mayer J. Hypoferraemia in obese adolescents. *Lancet*. 1962;2(7251):327-8.
329. Gunanti IR, Marks GC, Al-Mamun A, Long KZ. Low serum vitamin B-12 and folate concentrations and low thiamin and riboflavin intakes are inversely associated with greater adiposity in Mexican American children. *The Journal of nutrition*. 2014;144(12):2027-33.
330. Ho M, Halim J, Gow M, El-Haddad N, Marzulli T, Baur L, et al. Vitamin B12 in obese adolescents with clinical features of insulin resistance. *Nutrients*. 2014;6(12):5611-8.

331. Chakraborty S, Chopra M, Mani K, Giri A, Banerjee P, Sahni N, et al. Prevalence of vitamin B12 deficiency in healthy Indian school-going adolescents from rural and urban localities and its relationship with various anthropometric indices: a cross-sectional study. *Journal of human nutrition and dietetics*. 2018;31(4):513-22.
332. Lecube A, Carrera A, Losada E, Hernández C, Simó R, Mesa J. Iron deficiency in obese postmenopausal women. *Obesity*. 2006;14(10):1724-30.
333. BENHARRATS K KA, KADRI I. Etude des modifications de certains paramètres cliniques et salivaires chez les patients obèses au CHU Tlemcen. 2017.
334. BELABBACI S MY. Evaluation de l'inflammation chez les obèses par dosage de cytokines. 2017.
335. Ramdani H MD. Obesity and oxidative Stress : a Case-Control Study. 2016.
336. MESSAOUDI FZ MF. d'examiner biologiquement le risque de pathologies cardiovasculaires chez des patients en surpoids et obèses. 2018.
337. Peltzer K, Pengpid S, Samuels TA, Özcan NK, Mantilla C, Rahamefy OH, et al. Prevalence of Overweight/Obesity and Its Associated Factors among University Students from 22 Countries. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2014;11(7):7425-41.
338. Burke V, Beilin LJ, Dunbar D, Kevan M. Associations between blood pressure and overweight defined by new standards for body mass index in childhood. *Preventive Medicine*. 2004;38(5):558-64.
339. Atek M, Laid Y, Mezimeche N, Boutekdjiret L, Lebcir H. L'Obésité chez l'adulte de 35 à 70 ans en Algérie. Projet TAHINA. Institut national de santé publique Alger Algérie. 2010:1-93.
340. El Rhazi K, Nejari C, Berraho A, Abda N, Zidouh A, Rekkali B. Prévalence de l'obésité et les principaux facteurs sociodémographiques associés au Maroc. *Rev épidémiol santé publique*. 2009;1(57):S2.
341. Yessoufou G, Attakpa E, Moussa FB, Hounhouigan J, Baba-Moussa L, Sezan A. Prévalence et rôle des lipides dans l'avènement de l'obésité au Bénin. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 2012;6(4):1695-702.
342. Matta J, Carette C, Lange CR, Czernichow S. Épidémiologie de l'obésité en France et dans le monde. *La Presse Médicale*. 2018;47(5):434-8.
343. Moisan C, Bonnélye G, Goulhamousen N. Enquête épidémiologique nationale sur le surpoids et l'obésité. INSERM/KANTAR HEALTH/ROCHE, Paris. 2012.
344. Oppert J-M, Rolland-Cachera M-F. Prévalence, évolution dans le temps et conséquences économiques de l'obésité. 1998.
345. Lê M, Laveissière M, Péliissier C. Facteurs associés à la prise de poids chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux: enquête par sondage réalisée en 2001 auprès de 1665 femmes. *Gynécologie obstétrique & fertilité*. 2003;31(3):230-9.
346. French SA, Jeffery RW, Forster JL, McGovern PG, Kelder SH, Baxter JE. Predictors of weight change over two years among a population of working adults: the Healthy Worker Project. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1994;18(3):145-54.
347. Voorrips LE, Meijers JH, Sol P, Seidell JC, van Staveren W. History of body weight and physical activity of elderly women differing in current physical activity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1992;16(3):199-205.
348. Williamson DF, Madans J, Anda RF, Kleinman JC, Kahn HS, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(5):279-86.

349. Slattery ML, McDonald A, Bild DE, Caan BJ, Hilner JE, Jacobs DR, Jr, et al. Associations of body fat and its distribution with dietary intake, physical activity, alcohol, and smoking in blacks and whites. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;55(5):943-9.
350. Klesges RC, Klesges LM, Haddock CK, Eck LH. A longitudinal analysis of the impact of dietary intake and physical activity on weight change in adults. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 1992;55(4):818-22.
351. Ching PL, Willett WC, Rimm EB, Colditz GA, Gortmaker SL, Stampfer MJ. Activity level and risk of overweight in male health professionals. *American Journal of Public Health*. 1996;86(1):25-30.
352. Williamson D, Madans J, Anda R, Kleinman J, Kahn H, Byers T. Recreational physical activity and ten-year weight change in a US national cohort. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1993;17(5):279-86.
353. Mysliwiec P, Jasiewicz P, Hady HR, Choromanska B, Mroczko B, Mysliwiec H, et al. Creatinine or cystatin C – which is a better index of renal function in morbid obesity? *Advances in Medical Sciences*. 2013;58(2):376-81.
354. Friedman AN, Strother M, Quinney SK, Hall S, Perkins SM, Brizendine EJ, et al. Measuring the glomerular filtration rate in obese individuals without overt kidney disease. *Nephron Clinical Practice*. 2010;116(3):c224-c34.
355. Pradeepa R, Anjana RM, Joshi SR, Bhansali A, Deepa M, Joshi PP, et al. Prevalence of generalized & abdominal obesity in urban & rural India--the ICMR-INDIAB Study (Phase-I) [ICMR- NDIAB-3]. *Indian J Med Res*. 2015;142(2):139-50.
356. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *The American Journal of Gastroenterology*. 2003;98(5):960-7.
357. Ruhl CE, Everhart JE. Determinants of the association of overweight with elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology*. 2003;124(1):71-9.
358. Jamali R, Pourshams A, Amini S, Deyhim M-R, Rezvan H, Malekzadeh R. The upper normal limit of serum alanine aminotransferase in Golestan Province, northeast Iran. *Archives of Iranian medicine*. 2008;11(6):602-7.
359. Karl JP, Lieberman HR, Cable SJ, Williams KW, Glickman EL, Young AJ, et al. Poor Iron Status Is Not Associated with Overweight or Overfat in Non-Obese Pre-Menopausal Women. *Journal of the American College of Nutrition*. 2009;28(1):37-42.
360. Fanou-Fogny N, J. Saronga N, Koreissi Y, A. M. Dossa R, Melse-Boonstra A, D. Brouwer I. Weight status and iron deficiency among urban Malian women of reproductive age. *British Journal of Nutrition*. 2010;105(4):574-9.
361. Ausk KJ, Ioannou GN. Is obesity associated with anemia of chronic disease? A population-based study. *Obesity*. 2008;16(10):2356-61.
362. Yanoff L, Menzie C, Denkinger B, Sebring N, McHugh T, Remaley A, et al. Inflammation and iron deficiency in the hypoferrremia of obesity. *International journal of obesity*. 2007;31(9):1412.
363. Cepeda-Lopez AC, Osendarp SJ, Melse-Boonstra A, Aeberli I, Gonzalez-Salazar F, Feskens E, et al. Sharply higher rates of iron deficiency in obese Mexican women and children are predicted by obesity-related inflammation rather than by differences in dietary iron intake. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;93(5):975-83.
364. Cepeda-Lopez AC, Aeberli I, Zimmermann MB. Does obesity increase risk for iron deficiency? A review of the literature and the potential mechanisms. *International journal for vitamin and nutrition research*. 2010;80(4):263.

365. Gillum R. Association of serum ferritin and indices of body fat distribution and obesity in Mexican American men—the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *International journal of obesity*. 2001;25(5):639.
366. Lecube A, Hernandez C, Pelegri D, Simo R. Factors accounting for high ferritin levels in obesity. *International journal of obesity*. 2008;32(11):1665.
367. Louiset E. L'hepcidine, l'hormone du fer. *Correspondances en MHDN*. 2009;13(4):148-53.
368. Ganz T. The role of hepcidin in iron sequestration during infections and in the pathogenesis of anemia of chronic disease. *IMAJ-RAMAT GAN-*. 2002;4(11):1043-5.
369. Ganz T. Hepcidin and its role in regulating systemic iron metabolism. *ASH Education Program Book*. 2006;2006(1):29-35.
370. Nemeth E, Ganz T. Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:323-42.
371. Kordas K, Centeno ZYF, Pachón H, Soto AZJ. Being Overweight or Obese Is Associated with Lower Prevalence of Anemia among Colombian Women of Reproductive Age. *The Journal of Nutrition*. 2012;143(2):175-81.
372. Tussing-Humphreys LM, Nemeth E, Fantuzzi G, Freels S, Guzman G, Holterman A-XL, et al. Elevated Systemic Hepcidin and Iron Depletion in Obese Premenopausal Females. *Obesity*. 2010;18(7):1449-56.
373. Bekri S, Gual P, Anty R, Luciani N, Dahman M, Ramesh B, et al. Increased adipose tissue expression of hepcidin in severe obesity is independent from diabetes and NASH. *Gastroenterology*. 2006;131(3):788-96.
374. Tussing-Humphreys L, Pustacioglu C, Nemeth E, Braunschweig C. Rethinking Iron Regulation and Assessment in Iron Deficiency, Anemia of Chronic Disease, and Obesity: Introducing Hepcidin. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2012;112(3):391-400.
375. del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabrò P, Wiegerinck ET, et al. Hepcidin in Obese Children as a Potential Mediator of the Association between Obesity and Iron Deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):5102-7.
376. Leong W-I, Lönnerdal B. Hepcidin, the recently identified peptide that appears to regulate iron absorption. *The Journal of nutrition*. 2004;134(1):1-4.
377. Sanad M, Osman M, Gharib A. Obesity modulate serum hepcidin and treatment outcome of iron deficiency anemia in children: a case control study. *Italian journal of pediatrics*. 2011;37(1):34.
378. del Giudice EM, Santoro N, Amato A, Brienza C, Calabro P, Wiegerinck ET, et al. Hepcidin in obese children as a potential mediator of the association between obesity and iron deficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(12):5102-7.
379. Baynes RD. Assessment of iron status. *Clinical biochemistry*. 1996;29(3):209-15.
380. Baynes RD, Cook JD. Current issues in iron deficiency. *Current opinion in hematology*. 1996;3(2):145-9.
381. Tungtrongchitr R, Pongpaew P, Tongboonchoo C, Vudhivai N, Changbumrung S, Tungtrongchitr A, et al. Serum homocysteine, B12 and folic acid concentration in Thai overweight and obese subjects. *International journal for vitamin and nutrition research Internationale Zeitschrift für Vitamin- und Ernährungsforschung Journal international de vitaminologie et de nutrition*. 2003;73(1):8-14.
382. Aasheim ET, Hofso D, Hjelmesaeth J, Birkeland KI, Bohmer T. Vitamin status in morbidly obese patients: a cross-sectional study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(2):362-9.
383. Reitman A, Friedrich I, Ben-Amotz A, Levy Y. Low plasma antioxidants and normal plasma B vitamins and homocysteine in patients with severe obesity. *IMAJ-RAMAT GAN-*. 2002;4(8):590-3.

384. Baltacı D, Kutlucan A, Öztürk S, Karabulut I, Yildirim HA, Celer A, et al. Evaluation of vitamin B-12 level in middle-aged obese women with metabolic and non-metabolic syndrome: case-control study. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2012;42(5):802-9.
385. Kaner G, Adiguzel KT, Kurklu NS. Are Obese Women a Risk Group for Vitamin B12 and Folic Acid Deficiencies? *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2016;23(3):299-306.
386. Baltacı D, Kutlucan A, Turker Y, Yilmaz A, Karacam S, Deler H, et al. Association of vitamin B12 with obesity, overweight, insulin resistance and metabolic syndrome, and body fat composition; primary care-based study. *Med Glas (Zenica)*. 2013;10(2):203-10.
387. García OP, Long KZ, Rosado JL. Impact of micronutrient deficiencies on obesity. *Nutrition reviews*. 2009;67(10):559-72.
388. Pasiakos SM, Lieberman HR, Fulgoni III VL. Higher-protein diets are associated with higher HDL cholesterol and lower BMI and waist circumference in US adults. *The Journal of nutrition*. 2015;145(3):605-14.
389. Wiebe N, Field C, Tonelli M. A systematic review of the vitamin B12, folate and homocysteine triad across body mass index. *Obesity reviews*. 2018;19(11):1608-18.
390. Madan AK, Orth WS, Tichansky DS, Ternovits CA. Vitamin and trace mineral levels after laparoscopic gastric bypass. *Obesity surgery*. 2006;16(5):603-6.
391. Van Rutte P, Aarts E, Smulders J, Nienhuijs S. Nutrient deficiencies before and after sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*. 2014;24(10):1639-46.
392. Allin KH, Friedrich N, Pietzner M, Grarup N, Thuesen BH, Linneberg A, et al. Genetic determinants of serum vitamin B12 and their relation to body mass index. *European journal of epidemiology*. 2017;32(2):125-34.

Annexes

Annexe 1:

Centre Hospitalo-Universitaire Dr Tidjani Damerdji de Tlemcen (CHUT).
Service de Biochimie



FICHE D'INTERROGATION

| | |
|---|---|
| Patient N° : | Date N° :/...../..... |
| Nom : | Prénom : Sexe : F <input type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> |
| Age : Ans | date de naissance |
| Situation matrimoniale : Célibataire <input type="checkbox"/> Marié(e) <input type="checkbox"/> Divorcé(e) <input type="checkbox"/> Veuf(e) <input type="checkbox"/> Non précise <input type="checkbox"/> | |
| Niveau d'éducation : Analphabète <input type="checkbox"/> Primaire ou école coranique <input type="checkbox"/> Moyen <input type="checkbox"/> Secondaire <input type="checkbox"/> | |
| Formation professionnel <input type="checkbox"/> Supérieur <input type="checkbox"/> Non précise <input type="checkbox"/> | |
| Profession : | Mode de transport : |
| N° Tel : | Adresse : |
| <u>Antécédents médicaux et chirurgicaux :</u> | |
| Avez-vous une maladie : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Laquelle : | |
| Depuis quand : | |
| Intervention chirurgicale : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Localisation : | |
| Hémorragies antérieures : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Localisation : | |
| Traumatisme : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Localisation : | |
| Souffrez-vous d'infection : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non Localisation : | |
| PA :/..... mm hg taille :m poids :Kg $IMC : \frac{poids}{taille^2} = \dots\dots Kg/m^2$ | |
| Normal : $18,5 \leq IMC \leq 24,9$ surpoids : $25 \leq IMC \leq 29,9$ obésités : $IMC \geq 30$ | |
| Tour de taille : Tour des hanches : $\frac{tour\ de\ taille}{tour\ des\ hanches} = \dots\dots$ | |
| Prise de poids : <input type="checkbox"/> récente <input type="checkbox"/> ancienne <input type="checkbox"/> non | |
| Perte de poids : <input type="checkbox"/> récente <input type="checkbox"/> ancienne <input type="checkbox"/> non | |
| Obésité héréditaire : <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non | |
| Activité physique et sportive : <input type="checkbox"/> Sédentaire <input type="checkbox"/> Actif <input type="checkbox"/> Très actif | |
| Tabac actif : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Passé si dans le passé, Arrêt depuis : | |
| Tabac passif : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non | |
| Consommation d'alcool : <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Passée si dans le passé, Arrêt depuis : | |

Prenez-vous des médicaments ou de suppléments : Oui Non

Si oui citez-les :

Traitement par des plantes (phytothérapie) : Oui Non

Si oui, citez-les :

Habituellement

| | Prenez vous | | Lieu ou le prenez vous | | | |
|-----------|-------------|-----|------------------------|-----------------|---------------------|------------|
| | Oui | Non | Chez vous | Lieu de travail | Restauration rapide | Restaurant |
| Petit-déj | | | | | | |
| Collation | | | | | | |
| Déjeuner | | | | | | |
| Le goûter | | | | | | |
| Le dîner | | | | | | |

Habituellement, vous arrive-t-il de manger quelque chose en dehors des repas ? Oui Non

Si oui citez des exemples :

Vous mangez au moins une fois par semaine les aliments suivants :

Viande rouge (foie, agneau...) Poissons et fruits de mer Volailles et œufs

Légumineuse (lentilles, haricots, blanc, soja) Légumes (poivron, aubergines, choux)

Fruits (agrumes , kiwi) Lait et laitages Chocolats (noir)

Amandes et graines (graines de tournesols de citrouilles...) Céréales et aliments à base de céréales

Buvez-vous de café ou de thé : Oui Non

Si oui : avant après ou en dehors des repas

Pour les femmes :

Nombre d'enfants :

Avortement : Oui Non Si oui combien de fois :

Le type d'avortement : Naturel Provoqué

Âges de puberté :

Règles abondantes : Oui Non la durée :

Ménopausée : Oui Non

Prise de contraceptif oraux : Oui Non lesquels :

Depuis : Si arrêts depuis :

Observation et commentaires :

.....

Annexe 2 :

Test de sédentarité et activité physique

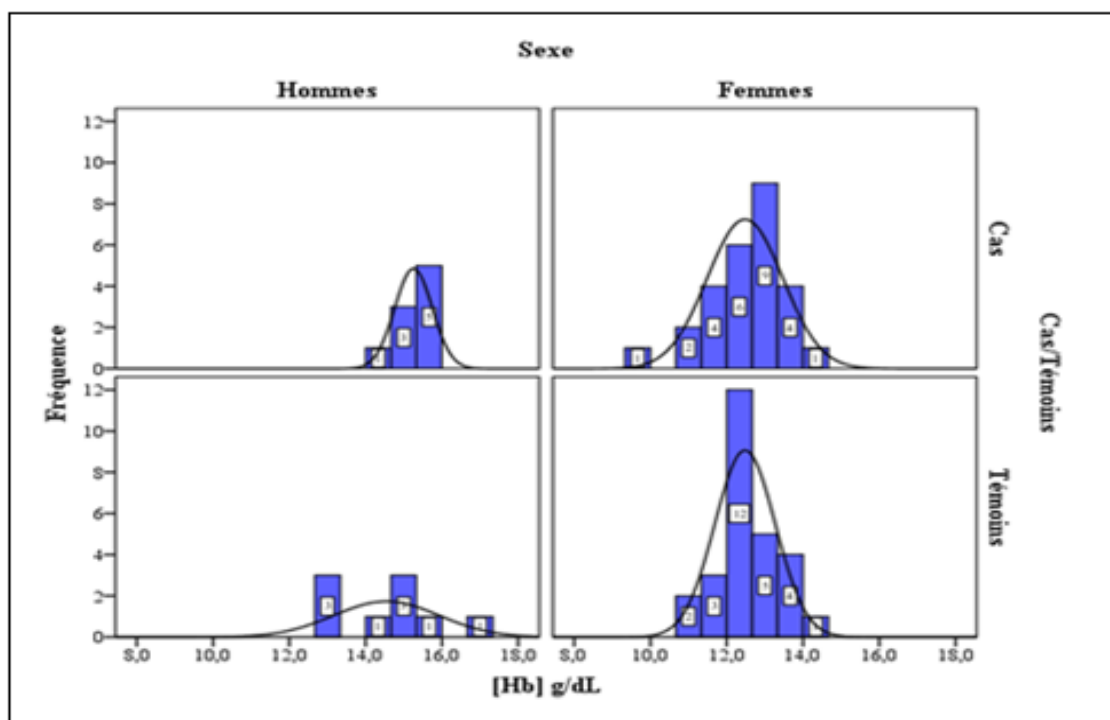
(D'après J. Ricci et L. Gagnon, Université de Montréal, modifié par F. Laureyns et JM. Séné)

Calculez en additionnant le nombre de point (1 à 5) correspondant à la case cochée à chaque question.

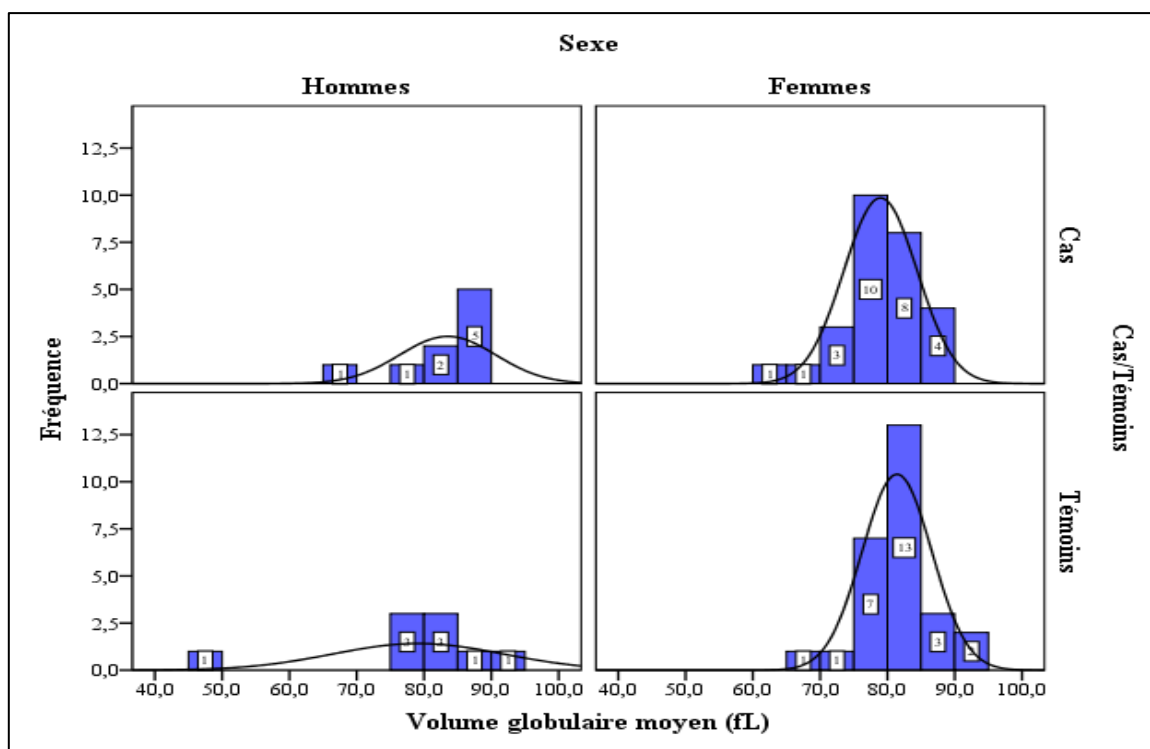
| (A) Comportements sédentaires | Points | | | | | Scores |
|---|---|--|--|--|---|--------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | |
| Combien de temps passez-vous assis par jour (loisir, télé, ordinateur, travail...)? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | |
| Total (A) | | | | | | |
| (B) Activité physique de loisir (dont sport) | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Scores |
| Pratiquez-vous régulièrement une ou des activités physiques ? | Non <input type="checkbox"/> | | | | Oui <input type="checkbox"/> | |
| À quelle fréquence pratiquez-vous l'ensemble de ces activités physiques et/ou sportives ? | 1 à 2 / mois <input type="checkbox"/> | 1 / semaine <input type="checkbox"/> | 2 / semaine <input type="checkbox"/> | 3 / semaine <input type="checkbox"/> | 4 / semaine <input type="checkbox"/> | |
| Combien de minutes consacrez-vous en moyenne à chaque séance d'activité physique ? | - de 15 min <input type="checkbox"/> | 16 à 30 min <input type="checkbox"/> | 31 à 45 min <input type="checkbox"/> | 46 à 60 min <input type="checkbox"/> | + de 60 min <input type="checkbox"/> | |
| Habituellement, comment percevez-vous la difficulté de ces séances ? Le chiffre 1 représentant un effort très facile et le 5, un effort difficile. | 1 <input type="checkbox"/> | 2 <input type="checkbox"/> | 3 <input type="checkbox"/> | 4 <input type="checkbox"/> | 5 <input type="checkbox"/> | |
| Total (B) | | | | | | |
| (C) Activité physique quotidienne | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | Scores |
| Quelle intensité d'activité physique votre travail requiert-il ? | Très légère <input type="checkbox"/> | Légère <input type="checkbox"/> | Modérée <input type="checkbox"/> | Intense <input type="checkbox"/> | Très intense <input type="checkbox"/> | |
| En dehors de votre travail régulier, combien d'heures consacrez-vous par semaine aux travaux légers (bricolage, jardinage, ménage...)? | - de 2 h <input type="checkbox"/> | 3 à 4 h <input type="checkbox"/> | 5 à 6 h <input type="checkbox"/> | 7 à 9h <input type="checkbox"/> | + de 10h <input type="checkbox"/> | |
| Combien de minutes par jour consacrez-vous à la marche ? | - de 15 min <input type="checkbox"/> | 16 à 30 min <input type="checkbox"/> | 31 à 45 min <input type="checkbox"/> | 46 à 60 min <input type="checkbox"/> | + de 60 min <input type="checkbox"/> | |
| Combien d'étages en moyenne montez-vous à pied chaque jour ? | Moins de 2 <input type="checkbox"/> | 3 à 5 <input type="checkbox"/> | 6 à 10 <input type="checkbox"/> | 11 à 15 <input type="checkbox"/> | Plus de 16 <input type="checkbox"/> | |
| Total (C) | | | | | | |
| Total (A)+(B)+(C) | | | | | | |

Résultats

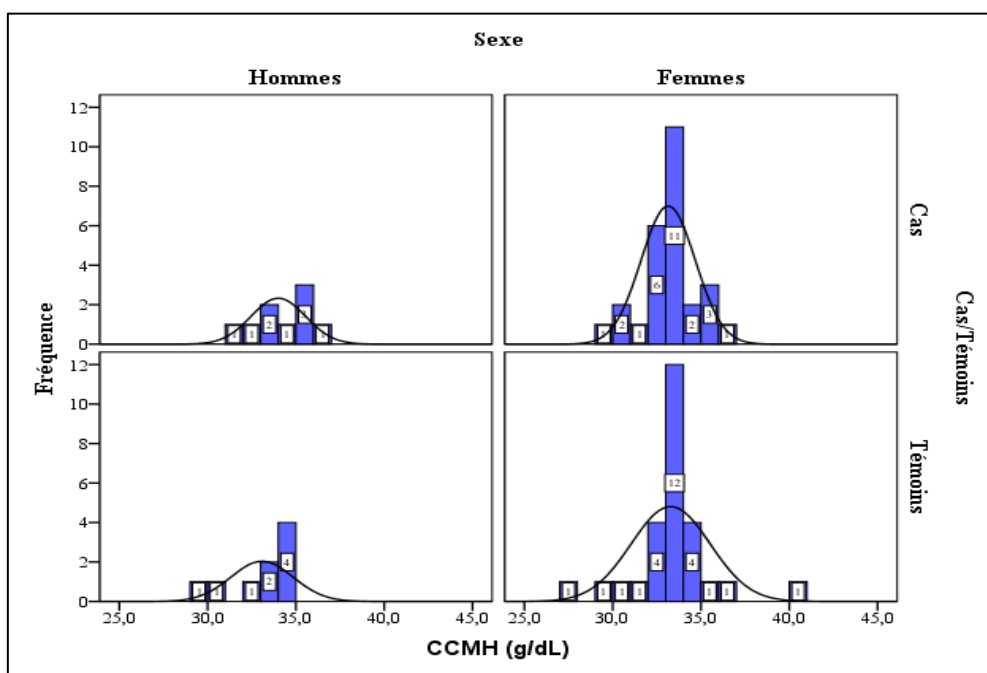
- Moins de 15 : sédentaire
- Entre 15 et 32 : actif
- Plus de 32 : très actif



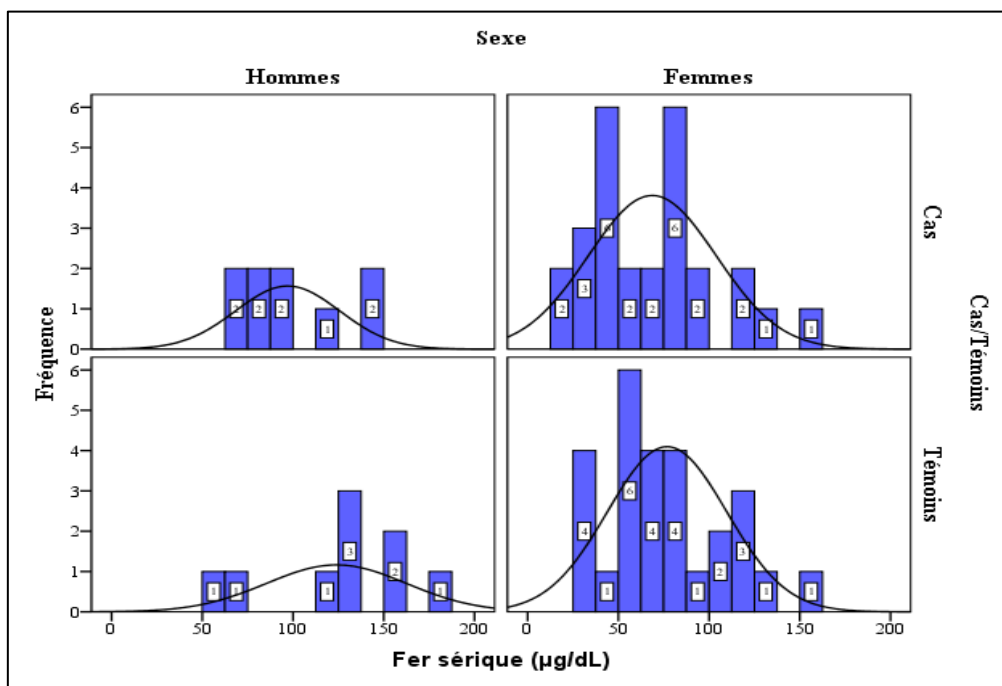
Annexe 3 : Distribution de fréquences des taux de l'Hb chez les cas et les témoins selon le sexe.



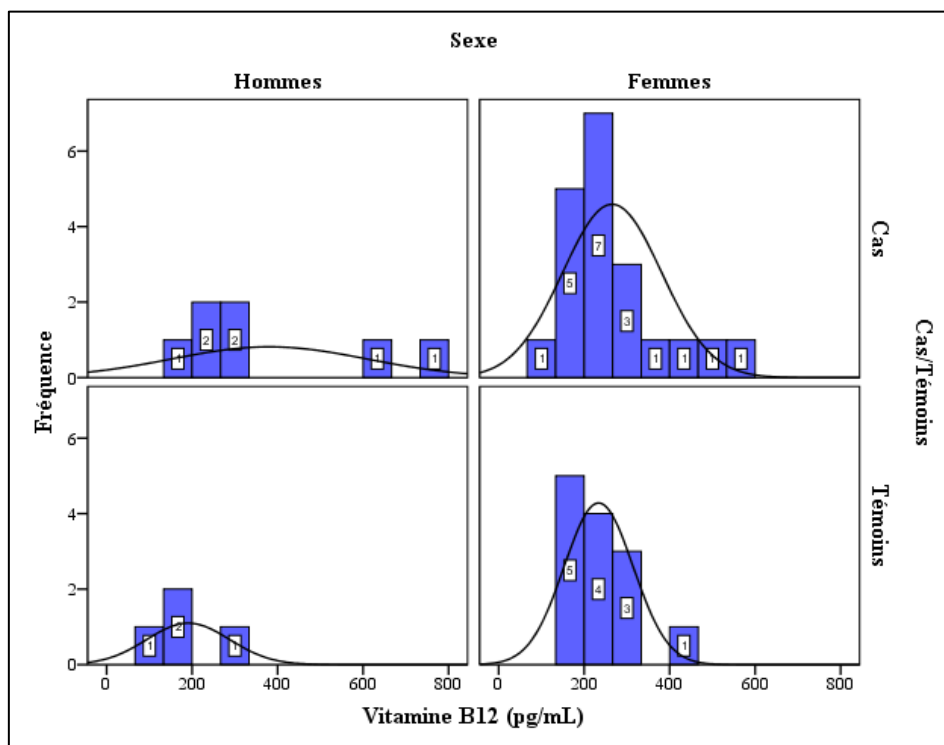
Annexe 4 : Distribution de fréquences des VGM chez les cas et les témoins selon le sexe.



Annexe 5 : Distributions de fréquences des CCMH chez les cas et les témoins selon le sexe.



Annexe 6 : Distributions de fréquences de fer sérique chez les cas et les témoins selon le sexe.



Annexe 7 : Distributions de fréquences des taux sériques de la vitamine B12 chez les cas et chez les témoins selon le sexe.

Résumé

La dénutrition chez le patient obèse, à l'instar du patient non obèse, expose à de nombreuses conséquences cliniques et aboutit à un accroissement de la morbi-mortalité mais reste fortement sous-estimée. Il est donc impératif de la prévenir, de la dépister et de la prendre en charge le plus tôt possible.

Objectif : Examiner l'association entre la surcharge pondérale et la survenue de carences en fer et en vitamine B12 en réalisant un bilan martial et un dosage de la vitamine B12, ainsi qu'une numérotation de la formule sanguine.

Méthode : Cette étude cas-témoins a été réalisée au niveau du laboratoire de biochimie CHU TLEMCEN, entre Octobre 2018 et Avril 2019, sur un échantillon de 72 volontaires sains (18 ♂ et 54 ♀), âgés de 18 à 46 ans, répartis en fonction de l'IMC en deux groupes : un groupe des normopondéraux et un groupe des patients en surpoids et obèses. Les prélèvements sanguins ont été pris pour effectuer un bilan biochimique classique, un bilan martial, un dosage de la vitamine B12 et une NFS.

Résultats : Les valeurs moyennes de fer sérique, ferritine, transferrine, TIBC, vitamine B12, Hb, VGM et CCMH étaient adéquates dans les deux groupes. Cependant la moyenne du fer sérique était un peu plus basse dans le groupe des cas mais sans différence significative avec le groupe témoin.

Conclusion : nos résultats indiquent que le statut en fer et en vitamine B12 était comparable chez les adultes obèses/surpoids et les normopondéraux.

Mots clés : obésité, surpoids, carence en fer, carence en vitamine B12, adulte.

Abstract

Undernutrition in the obese patient, as for the non-obese patient, has many clinical consequences and leads to an increase in morbidity and mortality, but remains highly underestimated. It is therefore imperative to prevent, detect and manage it as soon as possible.

Objective: The objective of this study is to examine the association between overweight and the occurrence of iron and vitamin B12 deficiencies by performing a martial assessment, and a dosage of vitamin B12, as well as a numbering of the blood count.

Method: This case-control study was conducted at the CHU TLEMCEN biochemistry laboratory, between October 2018 and April 2019, on a sample of 72 healthy volunteers (18♂ and 54♀), aged 18 to 46, according to the BMI divided into two groups: a normal weight group and a group of overweight and obese patients. The blood samples were taken to perform a classic biochemical assessment, a martial assessment, a vitamin B12 and an NFS.

Results: Mean values for serum iron, ferritin, transferrin, TIBC, vitamin B12, Hgb, MCV, and MCHC were adequate in both groups. However, the mean of serum iron was slightly lower in the case group but without significant difference with the control group.

Conclusion: Our results indicate that iron and vitamin B12 status was comparable in obese / overweight and normal weight adults.

Key words: obesity, overweight, iron deficiency, vitamin B12 deficiency, adults.

ملخص:

إن نقص التغذية لدى البدناء على غرار ذوي الوزن العادي يؤدي إلى ظهور العديد من الأعراض التي تؤدي إلى ارتفاع نسب الاعتلال والوفيات، التي لا تزال لحدّ الآن غير مقدرة بشكل كبير و لهذا يجب الوقاية من هذا المرض، تشخيصه و علاجه في اقرب وقت.

الهدف: دراسة العلاقة بين زيادة الوزن و حدوث نقص الحديد و الفيتامين B12 و ذلك من خلال إجراء تحليل نقص الحديد و تحليل فيتامين B12 و أيضا تحليل الدم الكامل (FNS).

الطريقة: لقد أجريت هذه الدراسة في مختبر الكيمياء الحية بالمستشفى الجامعي لتلمسان في الفترة الممتدة من أكتوبر 2018 إلى أبريل 2019 على عينة مكونة من 72 متطوعا ذات صحة جيدة (18 رجلا و 54 امرأة) تتراوح أعمارهم بين 18 و 46 عاما؛ تم تقسيم العينة إلى مجموعتين حسب مؤشر كتلة الجسم IMC: مجموعة البدناء ($IMC \geq 25$) و مجموعة الأشخاص ذوي الوزن العادي. التحاليل أخذت للقيام بالتحاليل الكلاسيكية و تحاليل نقص الحديد و الفيتامين B12 و تحليل الدم الكامل (FNS).

النتائج: متوسط القيم الحديد في مصل الدم، الفيريتين، الترانسفيرين، TIBC، فيتامين B12، HB، VGM، CCMH، كان متناسب في المجموعتين، بينما كان متوسط الحديد في مصل الدم منخفض في مجموعة الحالات (البدناء) لكن دون فرق كبير مع مجموعة الشواهد.

الخلاصة: من خلال التحاليل نستنتج أن تركيز الحديد و الفيتامين B12 متماثل لدى الأشخاص ذوي الوزن الزائد و ذوي الوزن العادي.

الكلمات المفتاحية: البدانة، الوزن الزائد، نقص الحديد، نقص الفيتامين B12، البالغين