



Année 2010 - 2011

## Thèse

pour l'obtention du

**DOCTORAT EN SCIENCES MEDICALES**

par

**Mr. SMAHI Mohammed Chems-eddine**

**Prévalence et facteurs de risque de la carence martiale  
chez les nourrissons de la commune de Tlemcen**

Présentée et soutenue publiquement le 24 Mai 2011

Devant le jury :

**Président**

Professeur Jean Paul GRANGAUD Faculté de Médecine d'Alger

**Membres**

Professeur Zahia BOUDERDA Faculté de Médecine de Constantine  
Professeur Hadj TOUHAMI Faculté de Médecine d'Oran  
Professeur Kaouel MEGUENNI Faculté de Médecine de Tlemcen  
Professeur Mohamed BENYOUCEF Faculté de Médecine de Tlemcen

**Directeur de thèse**

Professeur Mahmoud TOUHAMI Faculté de Médecine d'Oran

# *DÉDICACES*

---

Ce manuscrit de thèse est dédié :

**À mes chers parents,**

Qui doivent certainement être très heureux de me voir (enfin !) arriver au terme de cette thèse. Merci pour votre soutien inconditionnel, votre patience, votre confiance inaltérable. Votre sagesse et votre calme m'ont toujours aidée à relativiser toutes les situations.

**À mes frères et à ma sœur** pour leur soutien sans faille.

**À mes neveux et nièces** : Chihab, Amira, Imene , Zineb et Salim.

A la mémoire du regretté **Docteur BOUALI Othmane**, premier chef du service des maladies infectieuses du CHU Tlemcen,

Qui a guidé de mains de maître mes premiers pas en médecine et qui de part ses connaissances, sa probité et sa rigueur au travail a constitué pour moi l'exemple même de l'honnêteté scientifique.

**Aux parents des bambins enquêtés,**

Qui ont spontanément et si aimablement accepté de participer à notre étude.

**Aux enfants palestiniens et à tous les enfants qui souffrent.**

# *REMERCIEMENTS*

---

## **Mes remerciements vont**

**À Notre Maître et Président de thèse,  
Monsieur le Professeur Jean Paul GRANGAUD,  
Professeur de Pédiatrie**

*Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous prions de trouver ici l'expression de notre respect et de notre profonde admiration.*

**À notre Maître et directeur de thèse,  
Monsieur le Professeur Mahmoud TOUHAMI,  
Professeur de Pédiatrie**

*Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.*

*Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail. Votre expérience, l'étendue de vos connaissances, vos réponses rapides, concises, pertinentes nous ont permis de surmonter toutes les épreuves. Nous avons également pu apprécier vos qualités humaines, votre capacité de travail impressionnante et le goût à la recherche clinique que vous nous avez transmis.*

*Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner notre gratitude.*

**À notre Juge,  
Madame le Professeur Zahia BOUDERDA,  
Professeur de Pédiatrie**

*Nous sommes très sensible à l'honneur que vous nous faites d'avoir accepté de siéger au sein de notre jury de thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse admiration.*

**À notre Juge,  
Monsieur le Professeur Hadj TOUHAMI,  
Professeur d'Hématologie**

*Merci d'avoir accepté de juger ce travail*

*Soyez assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.*

**À notre Juge,  
Monsieur le Professeur Mohamed BENYOUCEF,  
Professeur de Biophysique**

*Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.*

**À notre Juge,  
Monsieur le Professeur Kaouel MEGUENNI,  
Professeur d'Epidémiologie**

*Vous avez accepté de juger ce travail et de vous y intéresser.*

*Veillez recevoir l'expression de notre profonde gratitude.*

## **Mes remerciements vont aussi**

**À Monsieur le Professeur Ahmed Salih BENDEDDOUCHE,  
Chef de service de pédiatrie de l'EHS Mère-Enfant de Tlemcen**

*On n'oubliera jamais votre soutien moral dans nos pires moments d'hésitation.*

**À tous nos aînés qui ont participé à notre formation en particulier nos maîtres:**

**Monsieur le Professeur AGUERCIF Meziane,  
Madame le Professeur CHALABI Abla,  
Madame le Professeur BOUDRAA Ghazalia,  
Monsieur le Professeur BOUHASS Rachid,  
Madame le Professeur MEZIANE- AGUERCIF Fatiha.**

**À Monsieur le Professeur MASSEN Zoheir,  
Ex Chef de service de pédiatrie du CHU Tlemcen**  
*Merci d'avoir accepté l'entame de ce travail au sein de votre service.*

**À notre cher ami Monsieur le Docteur « Si MOKHTARI Mostafa »,  
Chef d'unité de réanimation néonatale de l'hôpital Kremlin Bicêtre à Paris**  
*Votre sens de l'hospitalité et du partage, votre générosité n'ont d'égal que  
votre modestie dans la transmission du savoir.*

**À notre cher ami Monsieur le Docteur HAMPLAOUI Mohamed Tahar,  
Chef d'unité de réanimation polyvalente de l'hôpital Nefissa HAMOUD à Alger**  
*Pour votre aide précieuse, votre soutien inconditionnel, votre gentillesse, votre  
savoir faire et votre savoir être.*

**À toutes les personnes qui ont collaboré à la réalisation de ce travail:**

**À Monsieur le Docteur YADI Mansour, chef de service du SEMEP de l'EPSP de  
Tlemcen pour nous avoir aiguillé tout au long de l'enquête.**

**Aux chefs d'équipes des enquêteurs : Dr GHOMARI Sidi-Mohamed, Dr ARABI  
Zakaria, Dr CHERIF BENMOUSSA Amine et Dr BENMANSOUR Souheila.**

**À l'ensemble du personnel des PMI et des centres de vaccination de l'EPSP de  
Tlemcen et en particulier : Dr BOUALI Hayat, Dr BENOSMANE Sabéha , Dr ALLAL  
Rachida, Dr YADEL Chouki, Dr BOUKLI Abdellah, Dr HADJ SLIMANE Rafika, Dr  
MEGUERFI Boucif, Dr DJAAFOUR Mohamed, Dr BAGHLI Abderrahim, Dr MEJATI  
Djamel, Dr MANSOURAH Djamel et Mr HADJ SLIMANE Sid Ahmed.**

**À l'ensemble des enquêteurs : Docteurs SENDANI Hichem, MECHERIA Bouchra,  
BOUATIA Fatiha, CHAFAI Sabrina, CHEKROUN Souhila, ZIOUECHE Sid-Ahmed,  
BOUCHRIHA Houari, BOURICHE Khadija, LAKHEL Wafaa, HAMDAN Smail,  
MAHDAD Adil et BENSENANE Omar.**

À l'ensemble des infirmiers et infirmières qui ont effectués les prélèvements avec délicatesse et professionnalisme : **BELHAMRI Sbaa**, **BOUAZIZA Djamel**, **MABROUKI Ali**, **BRAHIMI Fethi**, **CHIALI Samira**, **HAMEL Fouzia**, **BEKADDOUR Nabila**, **BENAMEUR Zohra** et **SAHNINE Zohra**.

À notre chère amie, Madame le **Docteur BENMANSOUR Nadia**, pour nous avoir octroyé bénévolement les kits de réactifs pour le dosage des récepteurs solubles à la transferrine.

À Monsieur le **Professeur CHERIFI Mohamed El Hadi**, médecin chef du laboratoire de biochimie du CHU Nefissa Hamoud et Madame le **Docteur ARAB Medina** pour nous avoir effectué le dosage des récepteurs solubles à la transferrine.

À Monsieur le **Professeur BERBER Necib**, chef de service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen et Monsieur le **Docteur CHAKOURI Mehdi** pour nous avoir dosé la ferritinémie.

À Monsieur le **Professeur BENYOUCEF Mohamed**, chef de service du laboratoire de Biochimie du CHU Tlemcen et **Mr BENBRAHIM Ali** pour nous avoir dosé la CRP.

À Madame le **Professeur TAOULI Katia**, chef de service du laboratoire d'hémobiologie du CHU Tlemcen et Madame le **Docteur BENMANSOUR Nadia** pour nous avoir effectué les NFS.

À notre cousin et ami, Monsieur le **Docteur BOUDGHENE STAMBOULI Djaafar** pour sa disponibilité et son et son aide précieuse dans la saisie des questionnaires.

À Monsieur le **Docteur BELHADJ KACEM Abdelkader** pour son aide tout au long de l'étude et en particulier dans la saisie et l'épurement des recueils alimentaires.

À notre cher ami, Monsieur le **Professeur ARIBI Mourad** pour son aide dans l'analyse statistique, son soutien et ses conseils éclairés.

À toute l'équipe d'épidémiologie du CHU Tlemcen et en particulier à Monsieur le **Professeur MEGUENNI Kaouel**, Madame le **Docteur CHABNI Nafissa** et Monsieur le **Docteur REGAGBA Derbali** pour leur disponibilité et leur soutien.

A Monsieur le **Docteur BENZIANE Wafid**.

Aux laboratoires **CELIA**, **SAIDAL** et **ABDI IBRAHIM** pour leur soutien.

À mes collègues du service de pédiatrie de l'EHS Mère-Enfant de Tlemcen : **Docteurs DIB S**, **KAOUADJI N**, **MEZOUAR C**, **BABA-AHMED S**, **KERZABI A**, **GHOMARI S-M**, **KANDOUCI-TANI C**, **BLIDI R** et **BOUGHARI C**.

À mes amis de foot d'hier, d'aujourd'hui et de toujours : **BOUDGHENE STAMBOULI Said**, **BENKELFATE Riad** et **Chewki**, **YADEL Chouki**, **ABOURA Chouki**, **HADOUCHE Mustapha** et **BABA AHMED Toufik**.

Et à tous ceux que j'aurais malencontreusement oubliés ici.

*« Adieu, dit le renard. Voici mon secret. Il est très simple: on ne voit bien qu'avec le cœur. L'essentiel est invisible pour les yeux ».*

*Extrait du petit prince, Antoine de Saint-Exupéry*

## LISTE DES FIGURES

		Page
<b>Figure 1.</b>	Prévalence de l'anémie (Hb<110 g/L) chez les enfants âgés de 6 à 59 mois dans quelques pays en voie de développement, choisis en raison de la disponibilité de données nationalement représentatives.	1
<b>Figure 2.</b>	Distribution du fer dans l'organisme chez les adultes.	4
<b>Figure 3.</b>	Régulation de l'absorption Intestinale du fer.	8
<b>Figure 4.</b>	Maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme.	10
<b>Figure 5.</b>	Acquisition du fer par les cellules via la voie du TfR -Tf.	11
<b>Figure 6.</b>	Modèle physiologique du statut martial chez le nourrisson.	25
<b>Figure 7.</b>	Scores des tests cognitifs chez des jeunes adultes en fonction de leur statut martial dans l'enfance et des risques cumulés de l'environnement.	29
<b>Figure 8.</b>	Histoire naturelle de la carence en fer et la place respective des différents paramètres biologiques d'appréciation du statut en fer.	38
<b>Figure 9.</b>	Place des différents paramètres biologiques d'appréciation du statut en fer en fonction du stade de la carence.	46
<b>Figure 10.</b>	Situation géographique de la région de l'étude.	65
<b>Figure 11.</b>	Situation géographique du secteur sanitaire de Tlemcen.	68
<b>Figure 12.</b>	Support de recueil du rappel alimentaire des 24 heures.	70
<b>Figure 13.</b>	Exemple de l'interface Windows d'un bilan nutritionnel individuel réalisé sous Nutrisurvey 2007.	71
<b>Figure 14.</b>	Organigramme résumant les modalités et le nombre de sujets à chaque étape du recrutement.	80
<b>Figure 15.</b>	Pourcentage de contribution à l'apport quotidien en fer des différents groupes d'aliments selon l'interview alimentaire des 24 heures.	91
<b>Figure 16.</b>	Représentation graphique de la prévalence de la carence martiale chez la population d'étude selon différents critères de définition.	95
<b>Figure 17.</b>	Représentation graphique de la prévalence de l'anémie par carence martiale chez la population d'étude selon différents critères de définition de la de la carence.	97
<b>Figure 18.</b>	Organigramme résumant la randomisation des sujets présentant une anémie par carence martiale dans l'une des 3 modalités d'interventions et de leur compliance au traitement à chaque étape du follow up.	121
<b>Figure 19.</b>	Représentation graphique du pourcentage des nourrissons restés anémiques après 3 mois de traitement (formule de croissance versus fer médicinal).	124
<b>Figure 20.</b>	Représentation graphique du pourcentage des nourrissons restés anémiques après 3 mois de traitement (Féredétate de sodium versus hydroxyde ferrique polymaltose).	126

## LISTE DES FIGURES

	Page
<b>Figure 1.</b> Prévalence de l'anémie (Hb<110 g/L) chez les enfants âgés de 6 à 59 mois dans quelques pays en voie de développement, choisis en raison de la disponibilité de données nationalement représentatives.	1
<b>Figure 2.</b> Distribution du fer dans l'organisme chez les adultes.	4
<b>Figure 3.</b> Régulation de l'absorption Intestinale du fer.	8
<b>Figure 4.</b> Maintien de l'homéostasie du fer dans l'organisme.	10
<b>Figure 5.</b> Acquisition du fer par les cellules via la voie du TfR -Tf.	11
<b>Figure 6.</b> Modèle physiologique du statut martial chez le nourrisson.	25
<b>Figure 7.</b> Scores des tests cognitifs chez des jeunes adultes en fonction de leur statut martial dans l'enfance et des risques cumulés de l'environnement.	29
<b>Figure 8.</b> Histoire naturelle de la carence en fer et la place respective des différents paramètres biologiques d'appréciation du statut en fer.	38
<b>Figure 9.</b> Place des différents paramètres biologiques d'appréciation du statut en fer en fonction du stade de la carence.	46
<b>Figure 10.</b> Situation géographique de la région de l'étude.	65
<b>Figure 11.</b> Situation géographique du secteur sanitaire de Tlemcen.	68
<b>Figure 12.</b> Support de recueil du rappel alimentaire des 24 heures.	70
<b>Figure 13.</b> Exemple de l'interface Windows d'un bilan nutritionnel individuel réalisé sous Nutrisurvey 2007.	71
<b>Figure 14.</b> Organigramme résumant les modalités et le nombre de sujets à chaque étape du recrutement.	80
<b>Figure 15.</b> Pourcentage de contribution à l'apport quotidien en fer des différents groupes d'aliments selon l'interview alimentaire des 24 heures.	91
<b>Figure 16.</b> Représentation graphique de la prévalence de la carence martiale chez la population d'étude selon différents critères de définition.	95
<b>Figure 17.</b> Représentation graphique de la prévalence de l'anémie par carence martiale chez la population d'étude selon différents critères de définition de la de la carence.	97
<b>Figure 18.</b> Organigramme résumant la randomisation des sujets présentant une anémie par carence martiale dans l'une des 3 modalités d'interventions et de leur compliance au traitement à chaque étape du follow up.	121
<b>Figure 19.</b> Représentation graphique du pourcentage des nourrissons restés anémiques après 3 mois de traitement (formule de croissance versus fer médicinal).	124
<b>Figure 20.</b> Représentation graphique du pourcentage des nourrissons restés anémiques après 3 mois de traitement (Féredétate de sodium versus hydroxyde ferrique polymaltose).	126

## LISTE DES TABLEAUX (SUITE)

		Page
<b>Tableau 27.</b>	Tableau croisé des effectifs des nourrissons selon les valeurs de la ferritinémie ( $< 12 \mu\text{g/l}$ et $\geq 12 \mu\text{g/l}$ ), des RsTf ( $\leq 3.3 \text{ mg/l}$ et $> 3.3 \text{ mg/l}$ ) et de la CRP ( $\leq 5 \text{ mg/l}$ et $> 5 \text{ mg/l}$ ).	95
<b>Tableau 28.</b>	Tableau croisé des effectifs des nourrissons selon les valeurs de l'hémoglobine ( $\geq 11 \text{ g/dl}$ et $< 11 \text{ g/dl}$ ), la ferritinémie ( $< 12 \mu\text{g/l}$ et $\geq 12 \mu\text{g/l}$ ), des RsTf ( $\leq 3.3 \text{ mg/l}$ et $> 3.3 \text{ mg/l}$ ) et de la CRP ( $\leq 5 \text{ mg/l}$ et $> 5 \text{ mg/l}$ ).	96
<b>Tableau 29a.</b>	Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	99
<b>Tableau 29b.</b>	Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets classés en fonction de leur statut en fer (suite).	100
<b>Tableau 30.</b>	Comparaison des caractéristiques obstétricales des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	101
<b>Tableau 31a.</b>	Comparaison des données anthropométriques des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	102
<b>Tableau 31b.</b>	Comparaison des Z scores (OMS 2005) des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	103
<b>Tableau 32.</b>	Comparaison des modalités d'allaitement des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	105
<b>Tableau 33a.</b>	Comparaison des modalités de la diversification alimentaire des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	107
<b>Tableau 33b.</b>	Comparaison des modalités de la diversification alimentaire des sujets classés en fonction de leur statut en fer (suite).	108
<b>Tableau 34.</b>	Comparaison de la fréquence de consommation des aliments riches en fer et/ou augmentant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial.	109
<b>Tableau 35a.</b>	Comparaison de la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial.	110
<b>Tableau 35b.</b>	Comparaison de la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial (suite).	111
<b>Tableau 36.</b>	Comparaison du contenu de l'alimentation en en fer et en vitamine C des sujets classés en fonction de leur statut martial.	113
<b>Tableau 37.</b>	Comparaison du contenu de l'alimentation en macro et micronutriments (autres que le fer et la vitamine C) des sujets classés en fonction de leur statut martial.	115

## LISTE DES TABLEAUX (SUITE)

		Page
<b>Tableau 27.</b>	Tableau croisé des effectifs des nourrissons selon les valeurs de la ferritinémie ( $< 12 \mu\text{g/l}$ et $\geq 12 \mu\text{g/l}$ ), des RsTf ( $\leq 3.3 \text{ mg/l}$ et $> 3.3 \text{ mg/l}$ ) et de la CRP ( $\leq 5 \text{ mg/l}$ et $> 5 \text{ mg/l}$ ).	95
<b>Tableau 28.</b>	Tableau croisé des effectifs des nourrissons selon les valeurs de l'hémoglobine ( $\geq 11 \text{ g/dl}$ et $< 11 \text{ g/dl}$ ), la ferritinémie ( $< 12 \mu\text{g/l}$ et $\geq 12 \mu\text{g/l}$ ), des RsTf ( $\leq 3.3 \text{ mg/l}$ et $> 3.3 \text{ mg/l}$ ) et de la CRP ( $\leq 5 \text{ mg/l}$ et $> 5 \text{ mg/l}$ ).	96
<b>Tableau 29a.</b>	Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	99
<b>Tableau 29b.</b>	Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets classés en fonction de leur statut en fer (suite).	100
<b>Tableau 30.</b>	Comparaison des caractéristiques obstétricales des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	101
<b>Tableau 31a.</b>	Comparaison des données anthropométriques des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	102
<b>Tableau 31b.</b>	Comparaison des Z scores (OMS 2005) des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	103
<b>Tableau 32.</b>	Comparaison des modalités d'allaitement des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	105
<b>Tableau 33a.</b>	Comparaison des modalités de la diversification alimentaire des sujets classés en fonction de leur statut en fer.	107
<b>Tableau 33b.</b>	Comparaison des modalités de la diversification alimentaire des sujets classés en fonction de leur statut en fer (suite).	108
<b>Tableau 34.</b>	Comparaison de la fréquence de consommation des aliments riches en fer et/ou augmentant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial.	109
<b>Tableau 35a.</b>	Comparaison de la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial.	110
<b>Tableau 35b.</b>	Comparaison de la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial (suite).	111
<b>Tableau 36.</b>	Comparaison du contenu de l'alimentation en fer et en vitamine C des sujets classés en fonction de leur statut martial.	113
<b>Tableau 37.</b>	Comparaison du contenu de l'alimentation en macro et micronutriments (autres que le fer et la vitamine C) des sujets classés en fonction de leur statut martial.	115

## LISTE DES ACRONYMES

<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>ACM</b>	Anémie par carence martiale
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ANC</b>	Apports nutritionnels conseillés
<b>ANDRS</b>	Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>CEM</b>	Collège d'enseignement moyen
<b>CHr</b>	Concentration en hémoglobine des réticulocytes
<b>CI</b>	Céréales infantiles
<b>CIQUAL</b>	Centre informatique sur la Qualité des Aliments
<b>CM</b>	Carence martiale
<b>CRP</b>	C réactive-protéine
<b>CTFT</b>	Capacité totale de fixation de la transferrine
<b>CST</b>	Coefficient de saturation de la transferrine
<b>DA</b>	Dinar algérien
<b>DALY</b>	Disability Adjusted Life Years
<b>DL</b>	Dérivés lactés
<b>DMT1</b>	Divalent metal transporter 1
<b>DS</b>	Déviation standard
<b>DSP</b>	Direction de la santé et de la population
<b>ESPGHAN</b>	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization (of the United Nations)
<b>FITS</b>	Feeding Infants and toddlers study
<b>FM</b>	Fer médicinal
<b>FPNI</b>	Ferroportine
<b>FS</b>	Fer sérique
<b>GR</b>	Globules rouges
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HCP1</b>	Heme Carrier Protein 1
<b>HO-1</b>	Hème oxygénase 1
<b>Ht</b>	Hématocrite
<b>IDR</b>	Indice de distribution des globules rouges

## LISTE DES ACRONYMES

<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics
<b>ACM</b>	Anémie par carence martiale
<b>ADN</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>ANC</b>	Apports nutritionnels conseillés
<b>ANDRS</b>	Agence Nationale pour le Développement de la Recherche en Santé
<b>ARNm</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>CEM</b>	Collège d'enseignement moyen
<b>CHr</b>	Concentration en hémoglobine des réticulocytes
<b>CI</b>	Céréales infantiles
<b>CIQUAL</b>	Centre informatique sur la Qualité des Aliments
<b>CM</b>	Carence martiale
<b>CRP</b>	C réactive-protéine
<b>CTFT</b>	Capacité totale de fixation de la transferrine
<b>CST</b>	Coefficient de saturation de la transferrine
<b>DA</b>	Dinar algérien
<b>DALY</b>	Disability Adjusted Life Years
<b>DL</b>	Dérivés lactés
<b>DMT1</b>	Divalent metal transporter 1
<b>DS</b>	Déviatoin standard
<b>DSP</b>	Direction de la santé et de la population
<b>ESPGHAN</b>	European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition
<b>FAO</b>	Food and Agriculture Organization (of the United Nations)
<b>FITS</b>	Feeding Infants and toddlers study
<b>FM</b>	Fer médicinal
<b>FPNI</b>	Ferroportine
<b>FS</b>	Fer sérique
<b>GR</b>	Globules rouges
<b>Hb</b>	Hémoglobine
<b>HCP1</b>	Heme Carrier Protein 1
<b>HO-1</b>	Hème oxygénase 1
<b>Ht</b>	Hématocrite
<b>IDR</b>	Indice de distribution des globules rouges

## TABLE DES MATIERES

Liste des figures .....	i
Liste des tableaux .....	ii
Liste des acronymes .....	iv
Table des matières .....	vii
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Contexte et problématique</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Hypothèse de recherche et objectifs</b> .....	<b>3</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Métabolisme du fer chez le nourrisson</b> .....	<b>4</b>
1.1. Répartition du fer dans l'organisme .....	4
1.2. Besoins en fer .....	5
1.3. Absorption intestinale .....	6
1.4. Mécanismes régulant l'absorption du fer .....	9
1.5. Ontogénèse des mécanismes de transport du fer dans l'intestin grêle.....	9
1.6. Incorporation du fer plasmaticque .....	10
1.7. Incorporation du fer dans les cellules .....	11
1.7.1. Le récepteur à la transferrine .....	12
1.7.2. L'érythrophagocytose et le recyclage du fer héminique par les macrophages .....	12
1.8. Le fer intracellulaire .....	13
1.8.1. Le pool de fer labile .....	13
1.8.2. Le fer mitochondrial .....	13
1.8.3. Le stockage du fer par la ferritine .....	14
1.9. Interactions entre les autres micronutriments et le métabolisme de fer ...	14
1.9.1. Fer et zinc .....	14
1.9.2. Fer et cuivre .....	15
1.9.3. Fer et vitamine A .....	15
1.9.4. Fer et riboflavine .....	16
1.9.5. Fer et iode .....	16
1.9.6. Fer et sélénium .....	16
<b>2. Facteurs influençant le statut martial</b> .....	<b>17</b>
2.1. Réserves en fer à la naissance .....	17
2.1.1. Statut martial maternel .....	17
2.2.2. Prématurité .....	18
2.1.3. Retard de croissance intra utérin .....	18
2.1.4. Diabète maternel .....	18
2.2. Facteurs nutritionnels .....	20
2.3. Autres facteurs .....	23
2.3.1. Parasitoses intestinales .....	23
2.3.2. Infection à Helicobacter pylori .....	23
2.3.3. La maladie cœliaque .....	24
2.3.4. Ustensiles de cuisson .....	24
2.3.5. Cardiopathies congénitales cyanogènes .....	24
2.3.6. Facteurs socio-économiques et culturels .....	24
<b>3. Conséquences non hématologiques de la carence martiale</b> .....	<b>25</b>
3.1. Pica .....	25

## TABLE DES MATIERES

Liste des figures .....	i
Liste des tableaux .....	ii
Liste des acronymes .....	iv
Table des matières .....	vii
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>1. Contexte et problématique</b> .....	<b>1</b>
<b>2. Hypothèse de recherche et objectifs</b> .....	<b>3</b>
<b>SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE</b> .....	<b>4</b>
<b>1. Métabolisme du fer chez le nourrisson</b> .....	<b>4</b>
1.1. Répartition du fer dans l'organisme .....	4
1.2. Besoins en fer .....	5
1.3. Absorption intestinale .....	6
1.4. Mécanismes régulant l'absorption du fer .....	9
1.5. Ontogénèse des mécanismes de transport du fer dans l'intestin grêle.....	9
1.6. Incorporation du fer plasmatique .....	10
1.7. Incorporation du fer dans les cellules .....	11
1.7.1. Le récepteur à la transferrine .....	12
1.7.2. L'érythrophagocytose et le recyclage du fer héminique par les macrophages .....	12
1.8. Le fer intracellulaire .....	13
1.8.1. Le pool de fer labile .....	13
1.8.2. Le fer mitochondrial .....	13
1.8.3. Le stockage du fer par la ferritine .....	14
1.9. Interactions entre les autres micronutriments et le métabolisme de fer ...	14
1.9.1. Fer et zinc .....	14
1.9.2. Fer et cuivre .....	15
1.9.3. Fer et vitamine A .....	15
1.9.4. Fer et riboflavine .....	16
1.9.5. Fer et iode .....	16
1.9.6. Fer et sélénium .....	16
<b>2. Facteurs influençant le statut martial</b> .....	<b>17</b>
2.1. Réserves en fer à la naissance .....	17
2.1.1. Statut martial maternel .....	17
2.2.2. Prématuration .....	18
2.1.3. Retard de croissance intra utérin .....	18
2.1.4. Diabète maternel .....	18
2.2. Facteurs nutritionnels .....	20
2.3. Autres facteurs .....	23
2.3.1. Parasitoses intestinales .....	23
2.3.2. Infection à <i>Helicobacter pylori</i> .....	23
2.3.3. La maladie cœliaque .....	24
2.3.4. Ustensiles de cuisson .....	24
2.3.5. Cardiopathies congénitales cyanogènes .....	24
2.3.6. Facteurs socio-économiques et culturels .....	24
<b>3. Conséquences non hématologiques de la carence martiale</b> .....	<b>25</b>
3.1. Pica .....	25

4.3.2.	Critères de définition de la carence en fer .....	46
4.3.2.1.	Définition basée sur un seul critère .....	46
4.3.2.2.	Critères multiples .....	46
<b>5.</b>	<b>Stratégies de prévention de la carence martiale</b> .....	<b>47</b>
5.1.	Prévention primaire .....	47
5.1.1.	Optimiser le statut martial du nouveau-né .....	47
5.1.1.1.	Supplémentation martiale de la mère pendant la grossesse .....	47
5.1.1.2.	Clampage retardé du cordon ombilical .....	47
5.1.2.	Interventions nutritionnelles .....	48
5.1.2.1.	Favorisez les pratiques d'alimentation saines .....	48
5.1.2.1.1.	Avant l'âge de 6 mois .....	48
5.1.2.1.2.	Après l'âge de 6 mois : diversification/modification diététique .....	48
5.1.2.2.	La supplémentation en fer .....	49
5.1.2.3.	La fortification .....	52
5.1.2.3.1.	La fortification de masse (universelle) .....	52
5.1.2.3.2.	La fortification en « libre marché » (volontaire) .....	53
5.1.2.3.3.	La fortification ciblée .....	53
5.1.2.3.4.	La biofortification .....	55
5.1.2.3.5.	La fortification « domestique » ou de communauté .....	55
5.1.3.	Autres interventions complémentaires de santé publique .....	56
5.2.	Prévention secondaire : dépister et traiter .....	58
5.2.1.	Dépistage .....	58
5.2.2.	Traitement .....	59
5.2.2.1.	Traitement par voie orale .....	59
5.2.2.2.	Traitement par voie parentérale .....	61
5.2.2.3.	Transfusion sanguine .....	61
5.2.2.4.	Autres alternatives thérapeutiques .....	61
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....		<b>64</b>
<b>1.</b>	<b>Population de l'étude</b> .....	<b>64</b>
1.1.	Région de l'étude .....	64
1.2.	Sujets de l'étude .....	66
1.2.1.	Choix de la population .....	66
1.2.2.	Critères d'inclusion .....	66
1.2.3.	Critères d'exclusion .....	66
1.3.	Méthode d'échantillonnage et calcul de la taille de l'échantillon .....	66
1.4.	Mode de recrutement .....	67
1.5.	Considérations éthiques .....	67
<b>2.</b>	<b>Procédures</b> .....	<b>68</b>
2.1.	Questionnaire .....	68
2.2.	Evaluation nutritionnelle .....	68
2.2.1.	Mesures anthropométriques .....	69
2.2.2.	Questionnaire de la fréquence de consommation des aliments .....	69
2.2.3.	Rappel alimentaire des 24 heures .....	69
2.2.3.1.	Recueil des données .....	69
2.2.3.2.	Analyse des rappels alimentaires .....	69
2.2.3.3.	Estimation de la qualité des apports nutritionnels .....	71
2.3.	Prélèvements sanguins et analyses .....	72
2.3.1.	Les prélèvements .....	72
2.3.2.	Méthodes de dosage .....	72

4.3.2.	Critères de définition de la carence en fer .....	46
4.3.2.1.	Définition basée sur un seul critère .....	46
4.3.2.2.	Critères multiples .....	46
<b>5.</b>	<b>Stratégies de prévention de la carence martiale .....</b>	<b>47</b>
5.1.	Prévention primaire .....	47
5.1.1.	Optimiser le statut martial du nouveau-né .....	47
5.1.1.1.	Supplémentation martiale de la mère pendant la grossesse .....	47
5.1.1.2.	Clampage retardé du cordon ombilical .....	47
5.1.2.	Interventions nutritionnelles .....	48
5.1.2.1.	Favorisez les pratiques d'alimentation saines .....	48
5.1.2.1.1.	Avant l'âge de 6 mois .....	48
5.1.2.1.2.	Après l'âge de 6 mois : diversification/modification diététique .....	48
5.1.2.2.	La supplémentation en fer .....	49
5.1.2.3.	La fortification .....	52
5.1.2.3.1.	La fortification de masse (universelle) .....	52
5.1.2.3.2.	La fortification en « libre marché » (volontaire) .....	53
5.1.2.3.3.	La fortification ciblée .....	53
5.1.2.3.4.	La biofortification .....	55
5.1.2.3.5.	La fortification « domestique » ou de communauté .....	55
5.1.3.	Autres interventions complémentaires de santé publique .....	56
5.2.	Prévention secondaire : dépister et traiter .....	58
5.2.1.	Dépistage .....	58
5.2.2.	Traitement .....	59
5.2.2.1.	Traitement par voie orale .....	59
5.2.2.2.	Traitement par voie parentérale .....	61
5.2.2.3.	Transfusion sanguine .....	61
5.2.2.4.	Autres alternatives thérapeutiques .....	61
<b>MATERIEL ET METHODES</b> .....		<b>64</b>
<b>1.</b>	<b>Population de l'étude .....</b>	<b>64</b>
1.1.	Région de l'étude .....	64
1.2.	Sujets de l'étude .....	66
1.2.1.	Choix de la population .....	66
1.2.2.	Critères d'inclusion .....	66
1.2.3.	Critères d'exclusion .....	66
1.3.	Méthode d'échantillonnage et calcul de la taille de l'échantillon .....	66
1.4.	Mode de recrutement .....	67
1.5.	Considérations éthiques .....	67
<b>2.</b>	<b>Procédures .....</b>	<b>68</b>
2.1.	Questionnaire .....	68
2.2.	Evaluation nutritionnelle .....	68
2.2.1.	Mesures anthropométriques .....	69
2.2.2.	Questionnaire de la fréquence de consommation des aliments .....	69
2.2.3.	Rappel alimentaire des 24 heures .....	69
2.2.3.1.	Recueil des données .....	69
2.2.3.2.	Analyse des rappels alimentaires .....	69
2.2.3.3.	Estimation de la qualité des apports nutritionnels .....	71
2.3.	Prélèvements sanguins et analyses .....	72
2.3.1.	Les prélèvements .....	72
2.3.2.	Méthodes de dosage .....	72

	électrolytes .....	89
2.2.	Apports quotidiens en vitamines et sels minéraux (sauf le fer) .....	89
2.3.	Apports quotidiens en fer .....	90
<b>3.</b>	<b>Résultats de l'exploration du statut martial</b> .....	<b>91</b>
3.1.	Résultats de l'exploration biochimique du statut martial .....	91
3.1.1.	La ferritine sérique .....	91
3.1.2.	Les récepteurs solubles à la transferrine .....	91
3.1.3.	La C Réactive Protéine .....	91
3.2.	Caractéristiques hématimétriques .....	92
3.2.1.	Le taux d'hémoglobine .....	92
3.2.2.	Le volume globulaire moyen .....	92
3.2.3.	L'indice de distribution des globules rouges .....	92
3.3.	Corrélations entre les différents paramètres biologiques du statut martial	92
<b>4.</b>	<b>Manifestations cliniques potentiellement en rapport avec la carence martiale (et/ou l'anémie)</b> .....	<b>93</b>
4.1.	Notion de géophagie .....	93
4.2.	Splénomégalie .....	93
4.3.	Pâleur cutanée et/ou muqueuse .....	94
<b>5.</b>	<b>Prévalence de la carence martiale</b> .....	<b>94</b>
5.1.	Prévalence de la carence martiale avec ou sans anémie .....	94
5.1.	Prévalence de l'anémie par carence martiale .....	96
<b>6.</b>	<b>Comparaison entre les différentes caractéristiques des patients selon leur statut martial</b> .....	<b>98</b>
6.1.	Caractéristiques sociodémographiques et économiques .....	98
6.2.	Caractéristiques obstétricales .....	101
6.3.	Caractéristiques anthropométriques .....	102
6.4.	Caractéristiques nutritionnelles .....	103
6.4.1.	Modalités d'allaitement .....	103
6.4.1.1.	Allaitement maternel .....	103
6.4.1.2.	Allaitement artificiel .....	104
6.4.2.	Modalités de la diversification alimentaire .....	106
6.4.3.	Fréquence de consommation des aliments riches en fer et/ou augmentant son absorption digestive .....	106
6.4.4.	Fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive .....	107
6.4.5.	Contenu de l'alimentation en fer et en vitamine C selon l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures .....	112
6.4.6.	Contenu de l'alimentation en macro et autres micronutriments (autres que le fer et la vitamine C) selon l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures .....	114
6.5.	Caractéristiques cliniques .....	114
<b>7.</b>	<b>Facteurs de risque de la carence martiale</b> .....	<b>116</b>
7.1.	Carence martiale avec ou sans anémie .....	116
7.1.1.	Analyse bivariée .....	116
7.1.2.	Analyse multivariée par régression logistique .....	118
7.2.	Anémie par carence martiale .....	118
7.2.1.	Analyse bivariée .....	118
7.2.2.	Analyse multivariée par régression logistique .....	120
<b>8.</b>	<b>Intervention thérapeutique</b> .....	<b>121</b>
8.1.	Randomisation .....	121

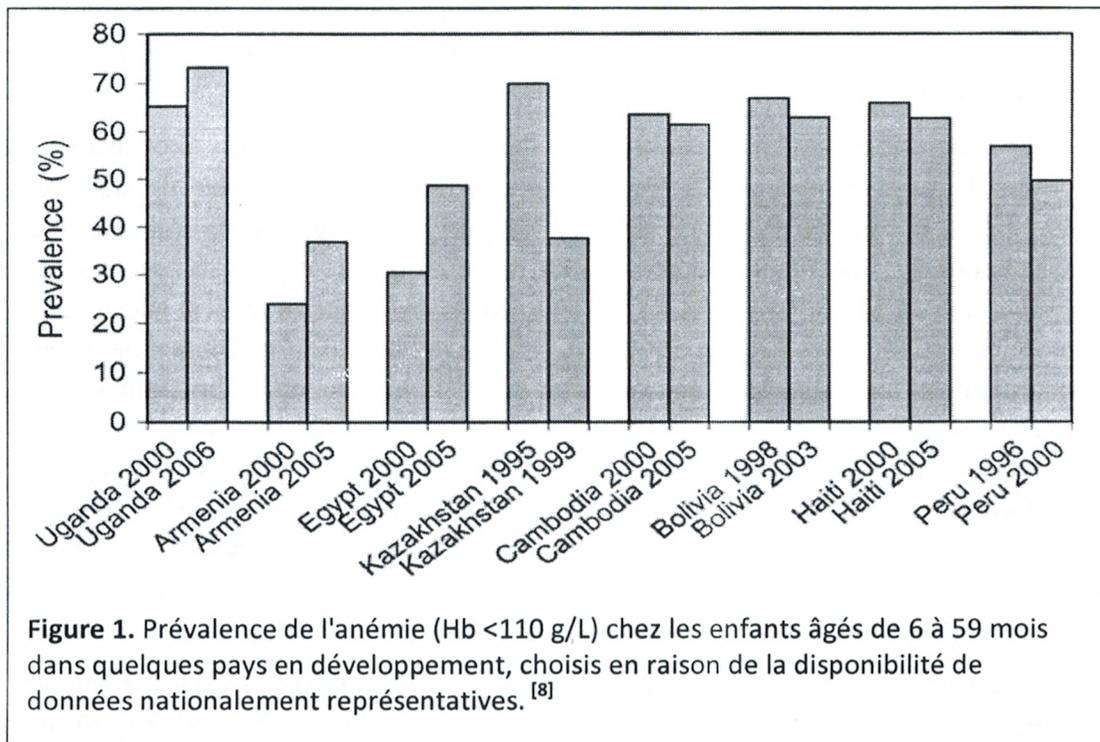
	électrolytes .....	89
2.2.	Apports quotidiens en vitamines et sels minéraux (sauf le fer) .....	89
2.3.	Apports quotidiens en fer .....	90
<b>3.</b>	<b>Résultats de l'exploration du statut martial</b> .....	<b>91</b>
3.1.	Résultats de l'exploration biochimique du statut martial .....	91
3.1.1.	La ferritine sérique .....	91
3.1.2.	Les récepteurs solubles à la transferrine .....	91
3.1.3.	La C Réactive Protéine .....	91
3.2.	Caractéristiques hématimétriques .....	92
3.2.1.	Le taux d'hémoglobine .....	92
3.2.2.	Le volume globulaire moyen .....	92
3.2.3.	L'indice de distribution des globules rouges .....	92
3.3.	Corrélations entre les différents paramètres biologiques du statut martial	92
<b>4.</b>	<b>Manifestations cliniques potentiellement en rapport avec la carence martiale (et/ou l'anémie)</b> .....	<b>93</b>
4.1.	Notion de géophagie .....	93
4.2.	Splénomégalie .....	93
4.3.	Pâleur cutanée et/ou muqueuse .....	94
<b>5.</b>	<b>Prévalence de la carence martiale</b> .....	<b>94</b>
5.1.	Prévalence de la carence martiale avec ou sans anémie .....	94
5.1.	Prévalence de l'anémie par carence martiale .....	96
<b>6.</b>	<b>Comparaison entre les différentes caractéristiques des patients selon leur statut martial</b> .....	<b>98</b>
6.1.	Caractéristiques sociodémographiques et économiques .....	98
6.2.	Caractéristiques obstétricales .....	101
6.3.	Caractéristiques anthropométriques .....	102
6.4.	Caractéristiques nutritionnelles .....	103
6.4.1.	Modalités d'allaitement .....	103
6.4.1.1.	Allaitement maternel .....	103
6.4.1.2.	Allaitement artificiel .....	104
6.4.2.	Modalités de la diversification alimentaire .....	106
6.4.3.	Fréquence de consommation des aliments riches en fer et/ou augmentant son absorption digestive .....	106
6.4.4.	Fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive .....	107
6.4.5.	Contenu de l'alimentation en fer et en vitamine C selon l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures .....	112
6.4.6.	Contenu de l'alimentation en macro et autres micronutriments (autres que le fer et la vitamine C) selon l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures .....	114
6.5.	Caractéristiques cliniques .....	114
<b>7.</b>	<b>Facteurs de risque de la carence martiale</b> .....	<b>116</b>
7.1.	Carence martiale avec ou sans anémie .....	116
7.1.1.	Analyse bivariée .....	116
7.1.2.	Analyse multivariée par régression logistique .....	118
7.2.	Anémie par carence martiale .....	118
7.2.1.	Analyse bivariée .....	118
7.2.2.	Analyse multivariée par régression logistique .....	120
<b>8.</b>	<b>Intervention thérapeutique</b> .....	<b>121</b>
8.1.	Randomisation .....	121

# INTRODUCTION

---

## 1. CONTEXTE ET PROBLEMATIQUE

La carence en fer constitue selon l'OMS le trouble nutritionnel le plus répandu, et la cause la plus fréquente d'anémie dans le monde <sup>[1-5]</sup>. Les pays en développement, où l'anémie carencielle constitue un sérieux problème de santé publique, en sont les plus touchés (cf. figure 1) <sup>[6-8]</sup>. Les nourrissons âgés de 6 à 24 mois représentent le principal groupe à risque <sup>[5, 8, 9]</sup>.



Les programmes de surveillance épidémiologiques dans les pays développés aussi bien en Europe qu'aux Etats-Unis indiquent que la carence martiale d'origine nutritionnelle est également un problème important de santé publique mais rapportent des différences importantes de prévalence reflétant la nature variable des échantillons de population et également des définitions de la carence martiale (CM) et de l'anémie par carence martiale (ACM). En effet l'anémie, habituellement définie comme un niveau d'hémoglobine (Hb) < 11 g/dL dans cette catégorie d'âge, est souvent prise comme étant synonyme de CM. Plusieurs enquêtes de prévalence de la CM se contentent alors de mesurer ce seul paramètre.

Au Royaume-Uni, le programme national de surveillance nutritionnelle avait permis de retrouver une Hb < 11 g/dL chez 12% des enfants âgés entre 1 an et ½ et 2 et ans de ½ sur un échantillon nationalement représentatif <sup>[10]</sup>, ce qui avait alerté les autorités sanitaires, sur ce qui était identifié alors comme la « situation nutritionnelle inquiétante des enfants britanniques ». Pourtant, postérieurement on a pu montrer que seulement 3,4% de ces enfants anémiques avaient un niveau anormalement bas de ferritine, traduisant des réserves basses en fer <sup>[11]</sup>.

L'enquête nationale américaine du National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), a retrouvé une prévalence d'ACM de seulement 3% chez les enfants âgés 12-35 mois et ceci en utilisant un panel d'indicateurs de la CM (deux ou plus parmi : ferritine < 10 µg/L, saturation de la transferrine < 10%, protoporphyrines érythrocytaires > 1,42 µmol/l de globule rouge et Hb <11 g/dL <sup>[12]</sup>. Environ, 9% des enfants de cette population avaient une CM avec au moins deux des indicateurs anormaux du statut martial mais avec une Hb normale. L'analyse plus récente de ces données a permis de constater que l'anémie (définie par une Hb <11 g/dL) est un marqueur peu sensible de la CM avec une valeur prédictive positive de 29% et une sensibilité de 30% ; ce qui veut dire que la plupart des nourrissons anémiques de cet échantillon n'avait pas de CM, et la plupart des nourrissons carencé en fer n'étaient pas anémiques <sup>[13]</sup>.

Des conclusions similaires peuvent être dérivées de l'étude Euro- Growth conduite à travers 11 pays européens <sup>[14]</sup>. En utilisant les indicateurs multiples du statut martial semblables à ceux de l'enquête du NHANES III, la prévalence de l'anémie chez les nourrissons âgés de 12 mois était de 9,4%, celle de la CM de 7,2% et seulement 2,3% avaient une ACM. Environ 41% de ces nourrissons anémiques n'avaient aucun indicateur anormal de CM. Chez 75% de ces derniers, il y avait une histoire d'infection récente qui est également une cause très commune d'anémie <sup>[15]</sup>. L'infection et l'inflammation aiguës peuvent en effet abaisser l'Hb, le fer sérique et la saturation de la transferrine, et faire élever également le taux de la ferritine. Ces données suggèrent que l'ACM et l'anémie de l'infection coexistent fréquemment et sont difficiles à discerner. Les enquêtes de prévalence de l'ACM devraient donc inclure des indicateurs précoces de l'infection et de l'inflammation, tels que la CRP ou la vitesse de sédimentation globulaire pour corriger l'effet de l'infection sur le statut martial.

En Algérie les dimensions du problème ne sont pas très précises et peu d'études ont été réalisées pour évaluer de façon précise le statut martial des enfants algériens en utilisant des indicateurs biochimiques fiables.

En effet, le calcul de la prévalence de l'ACM basée sur le simple dosage de l'Hb risque de surestimer la CM, l'anémie pouvant être secondaires à d'autres déficits nutritionnels (acide folique, vitamine B6, vitamine A), des désordres infectieux (en particulier malaria, maladie d'HIV, et tuberculose), des hémoglobinopathies, et des différences ethniques dans la distribution normale des chiffres de l'hémoglobine. <sup>[16, 17]</sup>

Les enquêtes les plus importantes, effectués dans la région d'Alger, ont montré que la fréquence de l'anémie par carence martiale est passé de 41% en 1967 à 10% en 1982 <sup>[18]</sup> ; et que par extrapolation celle de la carence martiale de 100% à 25% (si on estime que la fréquence de la carence martiale est de 2,5 fois celle de l'anémie <sup>[19]</sup>. Hocine M dans une enquête réalisée en 1982 dans un quartier d'Alger chez des nourrissons âgés de 3 à 24 mois a retrouvé une fréquence de 28,4% <sup>[20]</sup> ; Benhassine F, dans son enquête ayant ciblé les enfants âgés de 3 à 36 mois résidant en milieu rural (Daïra de Koléa) rapporta en 1986 une fréquence de la CM avec ou sans anémie de 45,9% <sup>[21]</sup>. L'enquête algérienne la plus récente, effectuée en 2006 dans la région de Tlemcen a retrouvé des prévalences de 39,5 % pour la CM (définie par une ferritine < 12 µg/l) et de 26,2 % pour l'ACM (définie par

une Hématocrite < 33 % et une ferritine < 12 µg/L) chez des enfants âgés de 12 à 59 mois [22]. Ces taux se rapprochent de ceux des enquêtes maghrébines avec des chiffres de prévalences de 35% d'ACM au Maroc en 1994, et de 21,3% d'ACM à Tunis en 2006 [23, 24].

Or, il est clairement établi que : 1) l'anémie est un phénomène tardif dans la CM, précédé par une phase de déplétion progressive des réserves en fer de l'organisme puis par une baisse du fer sérique et une augmentation de la capacité de saturation de la transferrine alors même que l'hémoglobine est normale de même que le volume globulaire moyen [25]; 2) les conséquences non hématologiques de la carence en fer tels la baisse de la capacité physique à l'effort, le retentissement sur les performances intellectuelles et du comportement ainsi peuvent survenir avant que la CM ne soit responsable d'anémie [26-29].

L'appréciation précise du statut en fer est donc essentielle pour déterminer l'importance de la carence en fer dans une population, et pour mettre en place des mesures de santé publique efficaces.

## 2. HYPOTHESE DE RECHERCHE ET OBJECTIFS

Notre hypothèse est que les modifications des habitudes nutritionnelles constatées ces dernières (déclin de l'allaitement maternel [30], remplacement rapide du lait maternel ou des formules infantiles par du lait industriel en poudre), en dépit de la disponibilité sur le marché des formules et des céréales enrichies en fer ; maintiennent une forte prévalence de la carence martiale chez les nourrissons.

Le but de notre étude était d'évaluer le statut martial des nourrissons dans la commune de Tlemcen.

Nos objectifs ont été de :

- Déterminer la prévalence de la carence martiale au niveau de la commune de Tlemcen, chez les nourrissons âgés de 9 mois.
- Analyser les facteurs de risque nutritionnels et socio-économiques pouvant influencer sur le statut en fer des nourrissons à la commune de Tlemcen.
- Traiter et évaluer la prise en charge des cas dépistés.
- Comparer l'efficacité, la compliance et l'innocuité du lait de croissance versus le fer médicamenteux par voie orale dans le traitement des anémies légères (Hb < 11 et ≥9 g/dL) ferriprives.

SYNTHESE  
BIBLIOGRAPHIQUE

---

## 1. METABOLISME DU FER CHEZ LE NOURRISSON

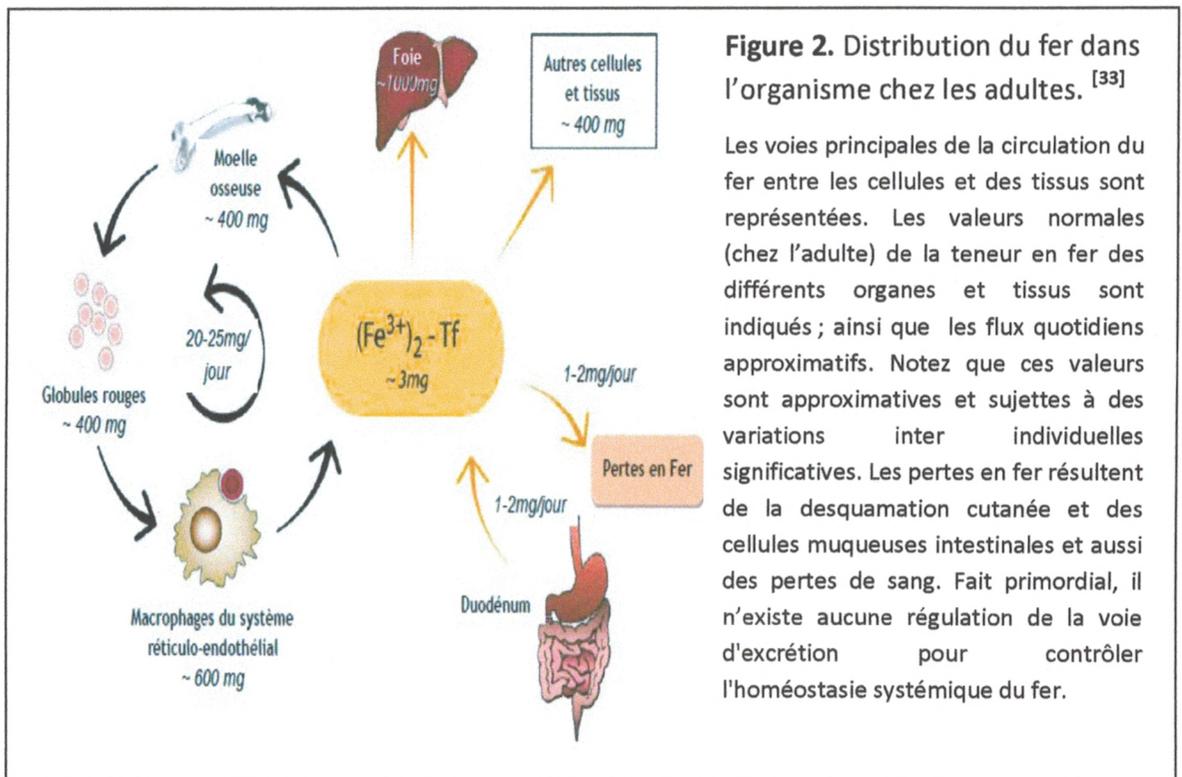
Le fer est un élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Il est en outre requis pour le transport de l'oxygène et la catalyse de réactions enzymatiques impliquées dans le transfert d'électrons et la synthèse d'ADN. Le fer en excès est cependant toxique, sa réaction avec l'oxygène se traduisant par la formation de radicaux libres altérant les membranes cellulaires et l'ADN.

### 1.1. Répartition du fer dans l'organisme (cf. figure 2)

Le fer existe dans l'organisme sous plusieurs formes <sup>[31, 32]</sup> :

- Les formes métaboliquement actives et essentielles au bon fonctionnement de la cellule : Elles sont étroitement liées au transport et l'utilisation cellulaire de l'oxygène. Elles incluent l'hémoglobine, 65 % du pool total du fer, la myoglobine, 5 % du pool total et les cytochromes et les flavoprotéines.
- La forme de transport : le fer circule lié à une protéine, la transferrine.
- Les formes de réserve : le fer est stocké sous deux formes :
  - une fraction soluble, la ferritine facilement mobilisable ;
  - une fraction insoluble, l'hémosidérine.

Les formes de stockage ont un rôle essentiel de protection des structures cellulaires contre l'effet oxydant du fer <sup>[31]</sup>.



## 1.2. Besoins en fer

A la naissance, l'enfant à terme a un stock total de fer qui peut être en partie mobilisé et utilisé pour la croissance pendant les premiers mois de vie. En plus de ces réserves, l'amélioration de l'oxygénation tissulaire à la naissance diminue la sécrétion d'érythropoïétine et réduit l'activité érythropoïétique, réalisant ainsi une économie de fer qui permet de couvrir les besoins jusqu'à environ 4-6 mois. Il est ainsi fréquemment admis que les nourrissons nés à terme n'ont besoin que de très peu de fer pour couvrir leurs besoins des premiers mois de vie. Le fait que malgré le contenu faible en fer du lait maternel, les nourrissons allaités au sein ne développent rarement une CM avant l'âge de 6 mois est souvent utilisé comme argument à l'appui de cette notion.<sup>[34]</sup>

Plusieurs approches théoriques ont été utilisées pour estimer les besoins en fer des nourrissons. Le stock total de fer varie en fonction du poids de naissance. Il est estimé approximativement à 268 mg chez un nouveau-né pesant 3,5 kg et à 183 mg chez un nouveau-né pesant 2,5 kg<sup>[35, 36]</sup>. À 1 an, ces valeurs sont de 377 et 362 mg, respectivement, et la quantité requise de fer absorbé par jour après avoir tenu compte des pertes chez ces nourrissons a été estimé à 0,55 et 0,75 mg, respectivement<sup>[35]</sup>. Puisque le nourrisson, allaité exclusivement au sein, qui ingère environ 0,16 à 0,24 mg de fer par jour et pendant les 6 premiers mois et absorbe approximativement 0,05 à 0,07 mg ne devient que rarement carencé en fer, il est évident que ces estimations n'ont qu'une faible corrélation avec les besoins réels. Les valeurs estimées du stock total de fer chez les nourrissons doivent aussi être interprétées avec prudence : ils ont été souvent dérivés d'études faites sur un nombre très limité de nourrissons décédés un certain temps auparavant ; les techniques analytiques étaient de précision limitée et la cause de la mort était souvent incertaine. De plus, on a récemment montré que des pertes quotidiennes (selles) ont été excessivement surestimées. Cette approche a donc une validité très limitée pour estimer les besoins en fer<sup>[34]</sup>.

L'apport adéquat en fer, pour les nourrissons âgés de 0 à 6 mois, a été estimé à 0,27 mg/jour, en grande partie basé sur l'absorption du fer chez les nourrissons allaités exclusivement au sein. Mais, le fer dans le lait maternel est mieux absorbé que celui contenu dans les formules infantiles<sup>[37]</sup>. Hernell *et al.* ont utilisé une autre approche consistant en une « titration » des besoins des nourrissons allaités artificiellement et ceci en les alimentant exclusivement de 4- 6 semaines à 6 mois d'âge par des formules de lait de vache enrichies avec différents niveaux de fer<sup>[38, 39]</sup>. Ces études ont permis de mettre en évidence que le statut martial des nourrissons allaités par la formule infantile dont la teneur en fer était de 1,6 mg/l était semblable à celui des nourrissons allaités par les formules contenant 2,4, 7, ou 12 mg/l. Ainsi, une prise de fer de 1,3 à 1,6 mg/jour semble répondre à besoins en fer des nourrissons sains, nés à terme, âgés de 0 à 6 mois, allaités artificiellement. Des études antérieures ont montré que les nourrissons recevant des formules non enrichies, contenant 0,8 à 1,0 mg/L de fer, présentaient une CM, suggérant que des apports en fer de 0,8 à 1,0 mg/jour sont insuffisants pour les nourrissons allaités artificiellement<sup>[34]</sup>. Il est aussi évident que les petits poids de naissance, les nourrissons qui présentent des infections fréquentes, et les nourrissons diversifiés trop précocement

ont des besoins quotidiens en fer sensiblement plus élevé, bien qu'il soit difficile de les évaluer ces besoins de façon précise. Ces nourrissons, deviennent fréquemment déficients en fer et anémiques à l'âge de 6 mois.

Les apports nutritionnels conseillés (ANC) pour les nourrissons âgés de 7 à 12 mois varient selon les comités de nutrition de chaque pays et surtout selon le pourcentage de biodisponibilité du fer alimentaire (cf. tableau1). Ils sont sensiblement plus élevés que ceux des nourrissons moins âgés et ceci du fait de l'épuisement des réserves en fer à cet âge, de la vitesse de croissance rapide, et de la faible biodisponibilité du fer de la plupart des aliments consommés habituellement à cet âge. Il est difficile d'estimer les besoins précis de fer «absorbable» ; mais il est évident que les enfants de cette catégorie d'âge deviennent plus fréquemment carencés en fer et anémiques <sup>[40]</sup>.

### 1.3. Absorption intestinale

L'homéostasie du fer est principalement liée chez l'adulte, à l'étroite régulation de son absorption intestinale, maximale au niveau du duodénum. Trois mécanismes « régulateurs » de l'homéostasie du fer, dénommés « régulateur érythropoïétique », « régulateur des réserves » et « régulateur diététique », ont été identifiés <sup>[45]</sup> (cf. figure 3). La régulation de ces compartiments est intégrée pour contrôler l'absorption du fer, protégeant ainsi à la fois contre la carence et la surcharge martiales. Ceci reflète probablement une réponse hiérarchique dans le maintien de l'homéostasie du fer de telle sorte que le « régulateur érythropoïétique » n'intervient préférentiellement qu'en réponse à l'ACM chronique, que le « régulateur des réserves » joue le rôle prédominant dans le maintien de l'homéostasie du fer en réponse à la déplétion des réserves endogènes de fer et que le « régulateur diététique » peut fonctionnellement répondre aux changements aigus dans les apports en fer pour principalement empêcher la surcharge de fer. Bien qu'il y ait un grand nombre d'évidences scientifiques concernant ces trois mécanismes régulateurs chez les adultes, l'intégration de ces mécanismes pendant l'enfance et la petite enfance commence à peine à être étudiée <sup>[34]</sup>.

A la naissance, l'enfant présente une polyglobulie en rapport avec une activité érythropoïétique intense, conséquence d'une affinité élevée pour l'oxygène de l'hémoglobine fœtale <sup>[9]</sup>. L'activité érythropoïétique chute peu de temps après la naissance, avec pour résultat une décroissance progressive du taux d'hémoglobine qui continue pendant les 2 premiers mois de la vie <sup>[46]</sup>, fournissant ainsi une source endogène de fer pour le nouveau-né en croissance, pendant une période où l'absorption de fer est relativement basse<sup>[47]</sup>. Le composant principal du « régulateur érythropoïétique », à savoir la sécrétion d'érythropoïétine du rein, en déclenchant la commande érythropoïétique <sup>[48]</sup> entraîne une absorption accrue de fer, facilitant ainsi la transition « de l'anémie physiologique » vers l'expansion considérable de la masse d'hémoglobine nécessaire pour satisfaire les demandes de la croissance rapide du nourrisson. Pendant cette transition, l'absorption de fer augmente de façon substantielle passant d'approximativement 21% entre 1 et 3 mois à approximativement 37% entre 4 et 6 mois <sup>[47, 49]</sup>, en réponse à l'épuisement des réserves.

Bien qu'on s'attende à ce que l'absorption du fer soit principalement régulée et inversement corrélée au stock en fer comme chez les adultes, beaucoup d'études ont prouvé que ceci n'était pas vérifié chez le nourrisson. Par exemple, les prématurés naissent avec des réserves endogènes de fer, inférieures à ceux des nouveaux nés à terme <sup>[50]</sup>. Cependant, leur rétention moyenne de fer est semblable (approximativement 30%) <sup>[47, 49]</sup>, illustrant l'incapacité des nourrissons à compenser convenablement la baisse des réserves, qui seraient peut-être plus sensibles à la reprise de l'activité érythropoïétique qui se produit normalement pendant ce temps. D'ailleurs, Domellof *et al.* <sup>[45]</sup> dans une étude randomisée, en double aveugle, a comparé des nourrissons sains supplémentés en fer (1 mg/kg/jour) de 4 à 9 mois d'âge (supplémentation précoce) et de 6 à 9 mois d'âge (supplémentation tardive) à des nourrissons mis sous placebo. À 6 mois d'âge, l'absorption du fer était similaire dans les 3 groupes indépendamment de la supplémentation et de leurs statuts en fer <sup>[45]</sup>, à la différence de ce qui est observé chez les adultes. A l'âge de 9 mois, par contre, l'absorption du fer était corrélée avec la prise récente de fer, comme cela est observé chez l'adulte, reflétant probablement l'entrée en fonction du « régulateur diététique » <sup>[51]</sup>. Cependant, l'absorption du fer n'était pas encore corrélée avec le statut martial. En outre, chez nourrissons les plus jeunes (4 à 6 mois), et non les plus âgés (6 à 9 mois), la supplémentation martiale a fait augmenter le taux d'hémoglobine indépendamment du statut martial, suggérant que la reprise de l'activité érythropoïétique qui se produit normalement pendant ce temps jouerait un rôle majeur dans le métabolisme du fer surtout pendant les six premiers mois de la vie <sup>[52]</sup>. De même, une étude réalisée chez des nourrissons péruviens âgés entre 6 et 9 mois a retrouvé une absorption de fer similaire, chez les nourrissons anémiques et non anémiques <sup>[53]</sup> ; cependant, l'absorption du fer chez cette population a été significativement inversement corrélée aux réserves en fer (ferritinémie). Bien que la divergence entre ces deux études ne soit pas actuellement bien comprise, prises ensemble ces données suggèrent qu'à la différence de l'adulte, l'absorption du fer chez les jeunes nourrissons est principalement régulée par les changements développementaux de l'activité érythropoïétique (« régulateur érythropoïétique ») et secondairement par les apports alimentaires (« régulateur diététique »), et de façon moindre par les réserves endogènes en fer (« régulateur des réserves »). La capacité de réguler de façon optimale (de type adulte) l'absorption du fer ne s'acquiert donc que progressivement après la naissance <sup>[33]</sup>. La question quant à, comment et quand ce passage développemental de la mobilisation des réserves endogènes du fer vers la modulation de l'absorption intestinale du fer, demeure pour le moment non encore parfaitement élucidée <sup>[34]</sup>.

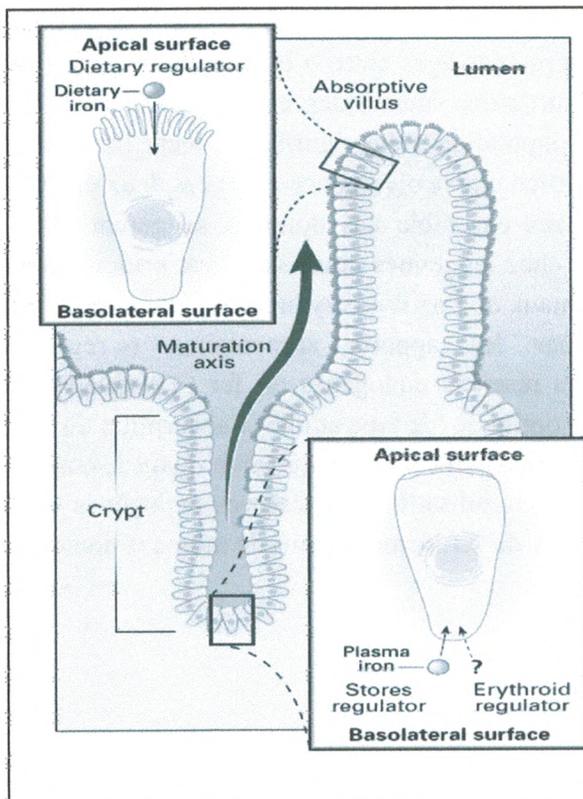
**Tableau 1.** Les apports alimentaires en fer conseillés chez l'enfant et l'adolescent [41-44]

Age (années)	OMS [41]				US-FNB [42]		France [43]		Royaume uni [44]				
	RNI (mg/jour)				Age (années)	Fer (mg/jour)		Age (années)	Fer (mg/jour)	Fer (mg/jour)			
	Niveau de biodisponibilité					EAR	RDA			ANC	LNRI	EAR	RNI
0,5-1	15%	12%	10%	5%	0-0,5		0,27	0-1	6-10	0-0,25	0,9	1,3	1,7
	(6,2) <sup>a</sup>	(7,7) <sup>a</sup>	(9,3) <sup>a</sup>	(18,6) <sup>a</sup>	0,5-1	6,9	11	1-9	7	0,3-0,5	2,3	3,3	4,3
1-3	3,9	4,8	5,8	11,6	1-3	3	7	10-13	10	0,6-1	4,2	6	7,8
4-6	4,2	5,3	6,3	12,6	4-8	4,1	10	14-18		1-3	3,7	5,3	6,9
7-10	5,9	7,4	8,9	17,8				-0-7	13				
								-0+	16				
11-14					9-13					4-6	3,3	4,7	6,1
-0-7	9,7	12,2	14,6	29,2	-0-7	5,9	8						
-0+ <sup>b</sup>	9,3	11,7	14	28	-0+	5,7	8						
-0+	21,8	27,7	32,7	65,4									
					14-18					7-10	4,7	6,7	8,7
					-0-7	7,7	11			11-14	6,1	8,7	11,3
					-0+	7,9	15			-0-7	8	11,4	14,8
										-0+			

ANC, Apport Nutritionnel Conseillé ; EAR, Estimated Average Requirement ; LNRI, Lowest Reference Nutrient Intake ; RDA, Recommended Dietary Allowance ; RNI, Recommended Nutrient Intakes.

<sup>a</sup> La biodisponibilité du fer alimentaire varie considérablement pendant cette période

<sup>b</sup> Avant la ménarche



**Figure 3.** Régulation de l'absorption intestinale du fer. [54]

Les cellules épithéliales duodénales assurant l'absorption du fer proviennent des cryptes intestinales et migrent vers le sommet des villosités où elles se différencient (axe de maturation). L'absorption du fer intestinal est régulée par au moins trois mécanismes indépendants. D'abord, l'absorption du fer est influencée par la prise alimentaire récente de fer (régulateur diététique). Après un apport diététique important, les cellules absorbantes sont résistantes à la prise de fer pendant plusieurs jours. En second lieu, l'absorption du fer peut être considérablement modulée en réponse aux réserves en fer de l'organisme (régulateur des réserves). Troisièmement, un signal non identifié communique l'état d'érythropoïèse médullaire à l'intestin (régulateur érythropoïétique). Quand la production médullaire des globules rouges est accélérée en raison de l'érythropoïèse inefficace, l'absorption du fer intestinal est augmentée. Ce processus se produit même lorsqu'il y a surcharge systémique en fer.

#### 1.4. Mécanismes régulant l'absorption du fer

L'absorption du fer alimentaire s'effectue au niveau de la partie proximale de l'intestin grêle, par les entérocytes matures des villosités duodénales (cf. figure 4). Le fer alimentaire non hémérique est réduit puis absorbé au niveau de la bordure en brosse intestinale, par l'action coordonnée d'une réductase (Dcytb) et du transporteur de fer Nramp2 (natural resistance-associated macrophage protein 2)/DMT1 (divalent metal transporter 1) <sup>[55]</sup> L'absorption du fer hémérique s'effectue vraisemblablement par le transporteur apical spécifique HCP1 (Heme Carrier Protein 1) <sup>[56]</sup>. Le catabolisme successif de l'hème par l'HO-1 (hème oxygénase 1) libère le fer ferreux, qui peut ainsi rejoindre le pool de fer non hémérique internalisé par Nramp2/DMT1. Le fer est ensuite soit stocké dans la ferritine (ou l'hémosidérine), soit exporté au pôle basolatéral de l'entérocyte par l'action coordonnée de la ferroportine -1 (FPN1) <sup>[57-59]</sup> et de l'héphaestine <sup>[60]</sup>, voire de la céruloplasmine <sup>[61]</sup> pour rejoindre la circulation sanguine.

En 2001, une hormone peptidique d'abord identifiée pour son activité antimicrobienne : l'hepcidine, s'est révélée jouer un rôle central dans le métabolisme du fer, en inhibant l'absorption intestinale du fer alimentaire et le recyclage du fer hémérique des macrophages <sup>[62]</sup>.

Synthétisée par le foie sous forme d'un précurseur de 84 acides aminés, l'hepcidine est une hormone peptidique de 25 acides aminés, sécrétée dans le plasma et éliminée dans les urines. Elle possède une structure très particulière, compacte, conférée par quatre ponts disulfures formés à partir de huit cystéines conservées dans l'évolution <sup>[63]</sup>.

L'action de l'hepcidine passe par sa liaison à la ferroportine et par l'internalisation intralysosomale de l'exporteur, conduisant ainsi à sa dégradation <sup>[64, 65]</sup>.

La production de l'hepcidine est augmentée par un régime riche en fer et par l'inflammation (chronique ou aiguë) alors que l'expression du gène qui permet sa synthèse (Hamp) est au contraire réprimée par l'hypoxie, la carence en fer et l'anémie <sup>[63]</sup>. Le contrôle de ce processus chez les nourrissons n'est pas encore bien compris <sup>[34]</sup>.

#### 1.5. Ontogénèse des mécanismes de transport du fer dans l'intestin grêle

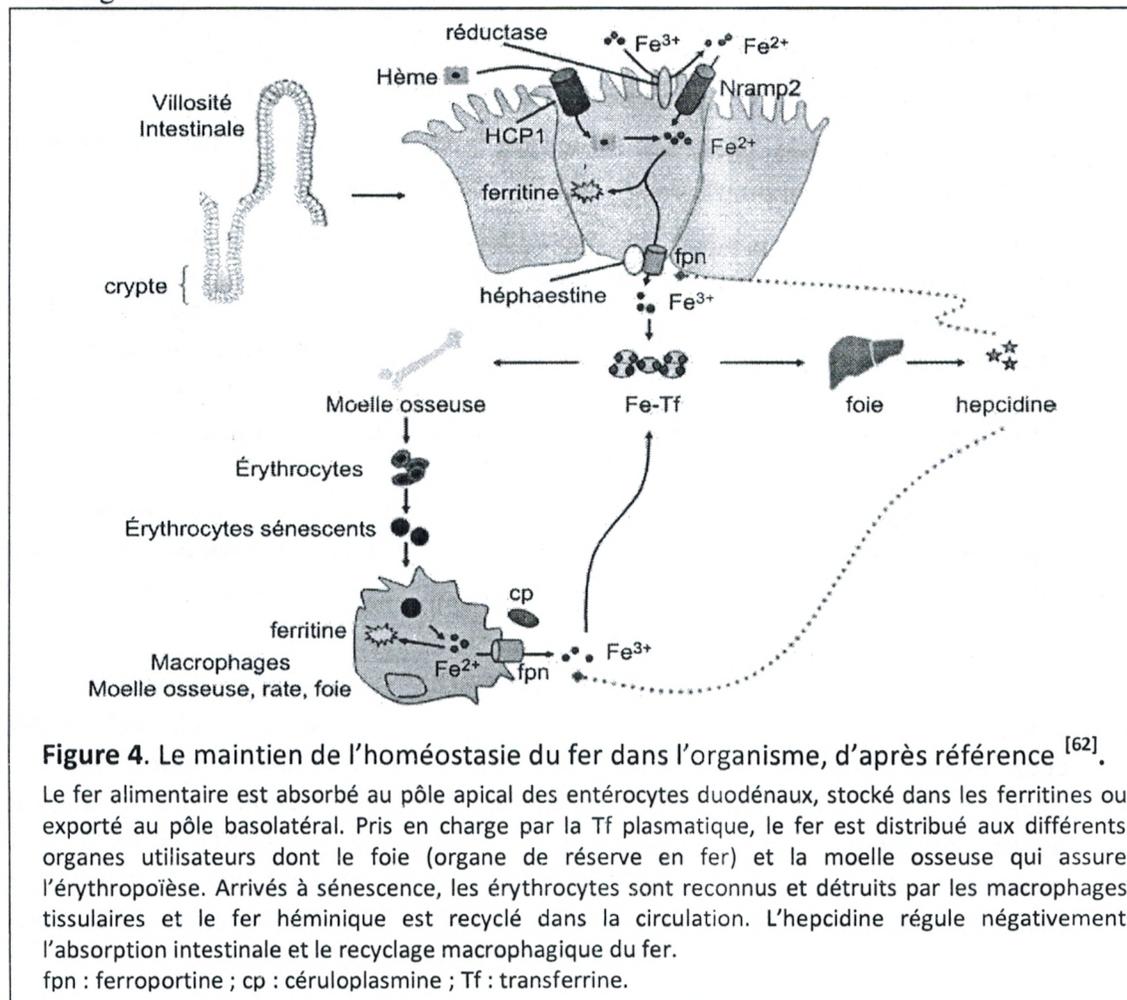
La maturation de l'homéostasie du fer d'une régulation de type : « érythropoïétique » → « réserves » → « diététiques » chez les nourrissons vers une régulation : « réserves » → « diététiques » → « érythropoïétique » de type adulte suggère l'existence de changements ontogéniques postnatals.

Les mécanismes précis responsables de l'ontogénèse postnatale de l'absorption du fer ne sont pas bien compris. Les considérations éthiques empêchant les études mécanistiques chez l'enfant, Kelleher *et al.* ont pu montrer sur un modèle murin validé que l'augmentation postnatale de l'absorption du fer résulte d'une régulation multifactorielle qui inclut une augmentation de l'expression de DMT1, de FPN1, et de l'héphaestine et un changement dans la localisation de ces protéines de transport dans l'entérocyte lui-même <sup>[66]</sup>. Avant le sevrage, DMT1 et FPN1 sont localisés à l'intérieur de

l'entérocyte, tandis que pendant le sevrage, DMT1 et FPN1 sont convenablement localisés sur les membranes apicales et baso-latérale, respectivement. Ceci indique qu'au moins plusieurs des « régulateurs » principaux de l'absorption intestinale du fer pourraient ne pas être convenablement localisés durant les premiers mois, ce qui limiterait la capacité du contrôle homéostatique de l'absorption du fer à cet âge<sup>[34]</sup>.

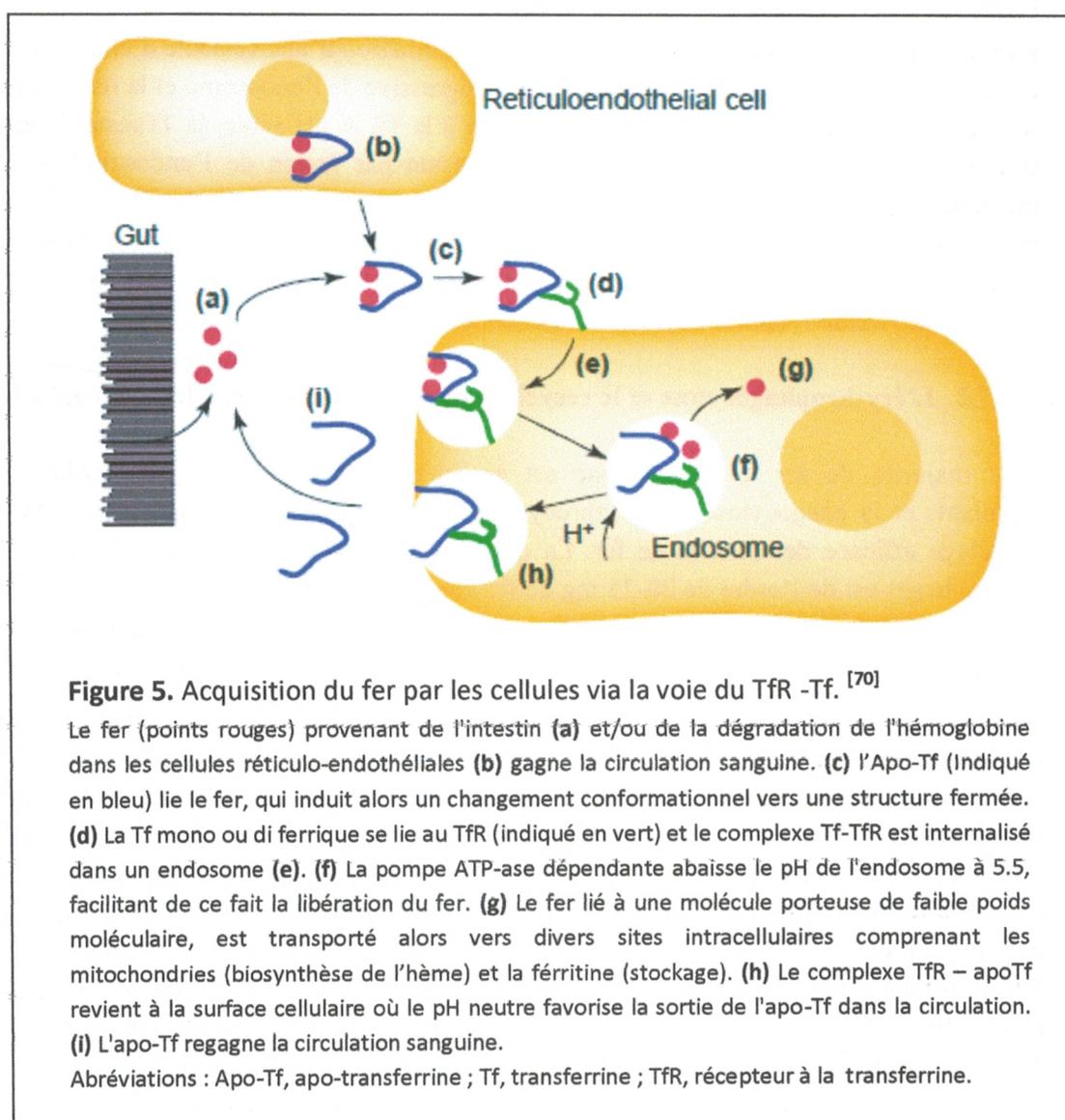
### 1.6. Incorporation du fer plasmatique

Du fait de sa réactivité, le fer circulant plasmatique n'est pas libre mais pris en charge par la transferrine (ou sidérophiline)<sup>[67]</sup>. La concentration plasmatique de la transferrine (Tf) est stable (2 et 3 g/L), et le coefficient de saturation de la protéine est de l'ordre de 20 à 40 % à l'état physiologique. Il est augmenté en cas de surcharge en fer et diminué en cas de carence martiale ou d'inflammation. L'internalisation de la Tf liée au fer (holo-Tf) est conditionnée par la présence d'un récepteur transmembranaire spécifique (TfR1) et ce mode d'incorporation du fer est utilisé par de nombreux types cellulaires, en particulier par les cellules érythroïdes en cours de différenciation<sup>[68]</sup>. Lorsque la capacité de fixation de la Tf est dépassée, du fer en excès non lié à la Tf (NTBI, non Tf bound iron), peut apparaître dans le plasma. Il pénètre facilement dans les cellules (en particulier dans le foie et le coeur), contribuant ainsi à l'altération tissulaire caractéristique des situations de surcharge en fer.



## 1.7. Incorporation du fer dans les cellules

L'internalisation du complexe fer-transferrine par les cellules nécessite des récepteurs membranaires spécifiques (TfR), présents à la surface de nombreux types cellulaires. Cependant, des cellules jouant un rôle spécialisé dans le métabolisme du fer, vont l'acquérir par une autre voie, en particulier par l'intermédiaire d'un transporteur du  $\text{Fe}^{2+}$  dans les entérocytes duodénaux ou sous forme d'hémoglobine dans les macrophages par suite de l'érythrophagocytose des globules rouges sénescents. Enfin, en cas d'hémolyse intra vasculaire, l'hémoglobine libre sera fixée par l'haptoglobine et l'hème par l'hémopexine, les complexes hémoglobine-haptoglobine ou hème-hémopexine seront ensuite éliminés par des récepteurs spécifiques présents à la membrane des hépatocytes. [69]



### 1.7.1. Le récepteur à la transferrine (cf. figure 5)

Le récepteur à la transferrine (RTf) est un dimère de deux sous-unités identiques de poids moléculaire de 95 kDa, liées par deux ponts disulfure. Il existe deux types de récepteurs à la transferrine, RTf1 et RTf2, codés par deux gènes différents. Le profil d'expression de l'ARNm RTf2 est très différent de celui de RTf1, et limité principalement au foie. De plus, l'affinité de la Tf pour RTf2 est environ 30 fois plus faible que pour RTf1. Des mutations du gène RTf2 sont responsables chez l'homme d'une hémochromatose héréditaire (type 3) non liée à HFE<sup>[70]</sup>, suggérant que ce récepteur pourrait contribuer à la signalisation entre les réserves en fer et le duodénum. Les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse peuvent exprimer jusqu'à un million de molécules de RTf1 à leur surface. D'autres cellules comme les macrophages tissulaires ou les entérocytes duodénaux, qui ont un rôle particulier dans le métabolisme du fer, possèdent peu de récepteurs à la transferrine.

La fixation de la Tf sur son récepteur entraîne la formation d'une vésicule d'endocytose et l'internalisation du complexe. L'acidification progressive de l'endosome et la réduction du fer entraînent la dissociation du fer de sa liaison à la Tf. A pH acide, la Tf reste fixée sur son récepteur et se trouve recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique. Une réductase encore non identifiée réduit le Fe (III) en Fe (II), permettant ensuite le transport vers le cytoplasme de l'ion Fe (II) ainsi libéré, par l'intermédiaire de Nramp2/DMT1, un co-transporteur des protons et du Fe (II) appartenant à la famille Nramp (Natural Resistance Associated Macrophage Protein).<sup>[72]</sup>

### 1.7.2. L'érythrophagocytose et le recyclage du fer héminique par les macrophages

La majorité du fer de l'organisme est associée à l'hémoglobine des érythrocytes circulants et la phagocytose des érythrocytes sénescents par les macrophages assure un recyclage efficace des atomes de fer. La quantité de fer recyclée journalièrement par les macrophages est de l'ordre de 20-25 mg de fer chez l'adulte et suffit à assurer les besoins en fer de l'érythropoïèse<sup>[73]</sup>. Ce mécanisme concerne principalement les macrophages de la rate, de la moelle osseuse et dans une moindre mesure, les cellules de Küpffer.

Le fer libéré par le catabolisme des globules rouges sénescents va être soit recyclé vers le plasma, soit mis en réserve dans le macrophage associé à la molécule de ferritine. La sortie du fer des macrophages semble être assurée par la ferroportine, un exporteur membranaire du Fe (II). Cette protéine, appelée aussi IREG1 ou MTP1 a été clonée récemment. Elle possède neuf ou dix passages transmembranaires selon les modèles et elle est exprimée majoritairement dans les macrophages du foie et de la rate, ainsi que dans les entérocytes duodénaux et dans le placenta<sup>[74]</sup>. L'inactivation conditionnelle de la ferroportine chez la souris au stade adulte entraîne une surcharge en fer des macrophages et des entérocytes duodénaux et montre que la ferroportine est probablement la seule protéine d'export du fer dans ces tissus<sup>[75]</sup>.

Le Fe (II) transporté vers le plasma par la ferroportine est oxydé par la céruloplasmine, une ferroxidase plasmatique synthétisée par le foie, dont l'activité enzymatique est cuivre-dépendante. Le Fe (III) est ensuite fixé par la transferrine.

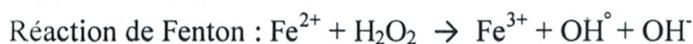
### 1.8. Le fer intracellulaire

Quel que soit le mode d'entrée du fer dans la cellule, ce dernier va être ensuite l'objet de nombreux échanges entre les différents compartiments intracellulaires utilisateurs, tels que la mitochondrie, la ferritine, et toutes les enzymes dont l'activité ou la structure dépend du fer.

#### 1.8.1. Le pool de fer labile

L'existence dans le cytoplasme des cellules d'un pool de fer labile, faiblement lié à des composés de bas poids moléculaire, facilement accessible à des agents chélateurs, a fait l'objet de nombreuses controverses. Cependant, sa capacité à catalyser la production de formes réactives de l'oxygène, son rôle dans la régulation post-transcriptionnelle de l'expression d'un certain nombre de gènes et sa mise en évidence sur cellules vivantes à l'aide de chélateurs fluorescents ont permis de confirmer l'existence d'un tel pool [76].

Ce pool de fer labile est en équilibre entre le fer qui pénètre dans les cellules et le fer libéré par la dégradation de l'hème, de la ferritine ou des enzymes à fer, mais il doit être très contrôlé du fait de sa capacité à réagir avec H<sub>2</sub>O, suivant la réaction de Fenton, pour former le radical hydroxyle OH<sup>•</sup>



Ce radical OH<sup>•</sup> est l'espèce radicalaire la plus toxique dans les cellules, capable de diffuser à travers les membranes cellulaires et de générer des réactions de peroxydation lipidique, et d'oxydation des protéines, des hydrates de carbone et de l'ADN. Ces réactions radicalaires sont à la fois un danger pour la cellule, mais aussi une nécessité car elles participent à la régulation des voies de transduction et au contrôle de l'équilibre entre la vie et la mort de la cellule [77].

#### 1.8.2. Le fer mitochondrial

La mitochondrie représente un compartiment important d'utilisation du fer intracellulaire, voire le compartiment principal dans certaines cellules comme les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. La ferrochélatase mitochondriale, dernière enzyme de la chaîne de biosynthèse de l'hème, catalyse l'insertion de l'ion ferreux dans la molécule de protoporphyrine IX pour former l'hème. Il a été récemment démontré que la mitochondrie est impliquée dans la biogénèse des centres [Fe-S] qui sont un groupement prosthétique de nombreuses protéines impliquées dans le transport d'électrons, la catalyse de réactions d'oxydoréduction et la signalisation intracellulaire. [78]

### **1.8.3. Le stockage du fer par la ferritine**

Le chélateur naturel du fer dans les cellules est la ferritine, une protéine complexe hautement spécialisée permettant de séquestrer rapidement le fer sous une forme facilement disponible, non réactive, et de constituer des réserves à long terme. Chez l'homme, les principales réserves en fer se trouvent dans le foie et dans la rate.

La ferritine est une protéine hétérogène, constituée d'une coquille protéique creuse de diamètre extérieur de 12-13 nm et d'un noyau ferrique pouvant contenir jusqu'à 4000 atomes de fer au sein de la cavité centrale. La coquille protéique est un hétéropolymère de 24 sous-unités, réalisé par l'assemblage en proportions variables de deux sous-unités différentes appelées H et L. Ces deux sous-unités, codées par des gènes distincts, présentent 50 % d'identité au niveau de leur séquence en acides aminés mais leur structure tridimensionnelle très conservée leur permet de se co-assembler dans un même polymère de ferritine. La ferritine est synthétisée dans toutes les cellules, mais des régulations transcriptionnelles complexes aboutissent à des distributions tissu-spécifiques des ARNm H et L ferritine. [79]

L'étude des sous-unités recombinantes in vitro a permis de mettre en évidence des propriétés physico-chimiques différentes pour ces deux sous-unités. La sous-unité H présente une activité catalytique ferroxidase qui oxyde le Fe (II) en Fe (III) et qui est nécessaire à la captation du fer par la molécule de ferritine. Plusieurs travaux montrent que cette sous-unité joue un rôle dans les défenses anti-oxydantes de la cellule, de par sa capacité à limiter le fer libre intracellulaire. La sous-unité L catalyse la formation du noyau ferrique au sein de la coquille protéique, expliquant que cette sous-unité prédomine dans les tissus impliqués dans la constitution des réserves en fer (foie, rate). Il n'existe pas de redondance fonctionnelle entre les deux sous-unités puisque l'inactivation des deux allèles du gène H ferritine chez la souris conduit à une létalité embryonnaire précoce, entre 3 et 9 jours de développement [80].

## **1.9. Interactions entre les autres micronutriments et le métabolisme de fer**

On a de plus en plus conscience du fait que le statut des micronutriments est inadéquat dans des segments importants de la population, avec des conséquences indésirables, notamment chez les nourrissons et les enfants. De nombreux programmes ont été et sont encore lancés pour prévenir et traiter ces carences en micronutriments. Cependant, alors que certains micronutriments ont des effets mutuels bénéfiques ou synergiques (autrement dit, l'apport d'un micronutriment améliore le statut/le métabolisme d'un autre), d'autres micronutriments provoquent des interactions néfastes les uns avec les autres.

### **1.9.1. Fer et zinc**

Les études menées chez l'homme ont montré un effet inhibiteur de zinc sur l'absorption du fer quand les deux minéraux sont administrés ensemble dans les conditions de jeûne [81-84]. Cet effet inhibiteur, est dose-dépendant [85]. Le seuil pour que cet effet inhibiteur se

produise était dans cette étude d'Olivares *et al.*, un rapport molaire de Zn/Fe de 5:1. En 2007, une étude menée par la même équipe a montré que l'inhibition de la disponibilité biologique du fer par le zinc quand ils sont administrés en solution ensemble dure moins de 30 minutes. Les auteurs concluent qu'il faut tenir compte de la synchronisation de cette interaction négative dans l'élaboration des programmes de supplémentation combinée de ces deux micronutriments <sup>[86]</sup>. Par ailleurs, plusieurs essais ont montré que la supplémentation combinée du fer et du zinc était moins efficace que la supplémentation avec du Fer seul pour réduire la prévalence de l'anémie et en améliorer le statut martial <sup>[87-88]</sup>. Cette interaction négative entre le fer et le zinc n'a pas été observé par Sandström *et al.*, quand ces deux micronutriments ont été administrés dans un repas <sup>[89]</sup>. Ce qui suggère que les interactions entre le fer et le zinc administrés comme suppléments, ne se produisent pas quand on les donne sous la forme d'aliments enrichis.

Les mécanismes impliqués dans l'interaction entre le zinc et le fer ne sont pas entièrement compris. Le mécanisme proposé pour cette interaction est celui d'une inhibition compétitive au niveau d'une voie d'absorption partagée, et plus précisément celle du transporteur bivalent DMT1 <sup>[90]</sup>. Cependant, quelques études récentes réalisées sur les cellules Caco-2 (modèle de l'épithélium intestinal humain *in vitro*) ont remis en cause le rôle physiologique de DMT1 dans l'absorption du zinc <sup>[91-95]</sup>. On a récemment postulé, qu'il existerait une voie d'absorption commune pour le fer et le zinc, différente du DMT1, située dans la membrane apicale de la cellule intestinale <sup>[94]</sup>. Néanmoins, la possibilité que le zinc puisse entrer en compétition avec le fer au niveau des transporteurs plasmatiques ou dans leur utilisation par les différents tissus devrait être considérée. On a ainsi montré que la transferrine, principal transporteur plasmatique du fer, peut également lier le zinc <sup>[96]</sup>. D'autre part, le zinc peut bloquer la capacité de stockage du fer par la ferritine <sup>[79, 97]</sup>.

### 1.9.2. Fer et cuivre

Il est bien connu qu'il existe une compétition entre le fer et le cuivre pour les voies d'absorption, mais le mécanisme de cette interaction négative n'est pas élucidé. Chez des nourrissons, le cuivre a été significativement moins absorbé à partir d'une formule fortement enrichie en fer, qu'à partir d'une formule contenant une faible quantité de fer <sup>[98]</sup>. En outre, l'utilisation chez les nourrissons d'une préparation alimentaire contenant beaucoup de fer a induit une réduction significative de la concentration de la céruloplasmine, la principale protéine sérique qui fixe le cuivre. Autrement dit, un apport supplétif excessif de fer peut compromettre l'équilibre du cuivre <sup>[99]</sup>.

### 1.9.3. Fer et vitamine A

Des études menées chez des enfants d'Amérique Centrale ont montré une corrélation entre les concentrations plasmatiques faibles de rétinol et les taux faibles d'hémoglobines <sup>[100]</sup>. Il semble que le mécanisme de l'interaction entre la vitamine A et le fer réside en une perturbation de la mobilisation du fer à partir du foie et/ou de l'incorporation du fer dans

les érythrocytes <sup>[101, 102]</sup>. En conséquence, il paraît important de normaliser le statut de la vitamine A dans les populations qui reçoivent un apport supplétif de fer.

#### **1.9.4. Fer et riboflavine**

Chez l'adulte, une carence en riboflavine aboutit à une diminution du taux d'Hb. Quand on a induit une carence en riboflavine chez des volontaires, les sujets sont devenus anémiques et cette anémie a disparu après normalisation du statut en riboflavine. Des études menées en Gambie ont aussi montré qu'un apport supplétif simultané de fer et de riboflavine était plus efficace pour corriger les anomalies hématologiques qu'un apport exclusif de fer <sup>[103]</sup>. Des expérimentations animales ont montré que l'activité de la NADH-FMN oxydoréductase était faible chez les animaux carencés en riboflavine ; il pourrait s'agir là du mécanisme pathogénique des anomalies observées sur le plan du métabolisme du fer <sup>[104]</sup>.

#### **1.9.5. Fer et iode**

On a récemment découvert une synergie entre le statut en fer et l'efficacité de la fortification et de la supplémentation en iode dans des populations humaines. On a rapporté que chez des enfants goitreux, la réponse thérapeutique à l'huile iodée administrée par voie orale était moins bonne en cas d'anémie ferriprive que chez des enfants non carencés en fer <sup>[105]</sup>. De plus, chez des enfants goitreux carencés en fer, un traitement martial a amélioré la réponse au sel iodé <sup>[106]</sup>. Il semble probable que des étapes essentielles du métabolisme de l'iode dépendent du fer et que le traitement du goitre par l'iode ne puisse être efficace que si le statut du fer est adéquat.

#### **1.9.6. Fer et sélénium**

Le sélénium était surtout connu pour ses effets toxiques, mais plus récemment il s'est avéré agir en tant qu'agent antioxydant et protecteur cellulaire <sup>[107, 108]</sup>. En outre, le sélénium affecte également les paramètres hématologiques. Ainsi, grâce à son action anti oxydante, la sélénoprotéine GSH-Px contribue à la prévention de la formation de la méthémoglobine <sup>[109, 110]</sup>. Enfin, du fait de son implication dans la plupart des aspects de la biochimie et de la fonction de cellules, le déficit en sélénium peut influencer d'autres fonctions métaboliques ainsi que la réponse immunitaire <sup>[111]</sup>.

Bien que la GSH-Px ne soit pas une métalloprotéine contenant du fer, Moriarty *et al.* ont rapporté une activité diminuée de cette enzyme et des taux bas de sélénium sérique chez les rats présentant une ACM <sup>[112]</sup>. Chez l'homme, des études ont également montré une activité diminuée de cette enzyme liée au statut en sélénium au cours de l'ACM <sup>[113-115]</sup>, ainsi que des taux bas de sélénium sérique chez des enfants présentant une ACM par rapport à des témoins sains <sup>[114, 116, 117]</sup>. Cependant, McAnulty *et al.* <sup>[118]</sup> ne retrouvent pas de différences significatives des concentrations sériques en sélénium chez un groupe de collégiennes dont les réserves en fer étaient basses par rapport à un groupe témoin. La

concentration sérique en sélénium n'a d'ailleurs pas significativement changé après traitement martial chez les patientes carencées.

## 2. FACTEURS INFLUENCANT LE STATUT MARTIAL (cf. figure 6)

### 2.1. Réserves en fer à la naissance

Certaines conditions gestationnelles associés à une diminution de l'apport fœtale en fer et/ou une demande fœtale accrue dépassant les capacités de transport placentaire du fer peuvent avoir comme conséquence une CM périnatale. Les principales de ces conditions sont : le statut martial maternel, le poids de naissance, l'âge gestationnel et le diabète maternel.

Les autres facteurs qui affectent l'homéostasie de fer pendant la période périnatale sont énumérés dans le tableau 2.

#### 2.1.1. Statut martial maternel

Contrairement aux résultats des études antérieures, des revues récentes ont permis de mettre en évidence que le statut martial de l'unité fœto-maternel dépend du fer exogène et que le niveau des réserves en fer du nouveau-né est étroitement lié au statut martial maternel pendant la grossesse<sup>[120, 121, 122]</sup>.

La plupart des études qui n'ont pas pu détecter cette association étaient des études d'observation, faites chez des mères en fin de grossesse, non carencées en fer. Elles ont évalué le statut martial du nouveau-né sur des prélèvements de sang de cordon, ce qui peut ne pas bien refléter l'état des réserves en fer<sup>[123]</sup>. Des études réalisées en Inde et au Nigéria, pays à forte prévalence de CM, ont pu par contre mettre en évidence l'association entre le statut martial maternel à l'accouchement et les niveaux de ferritinémie au sang du cordon des nouveau-nés.<sup>[123] [120, 124-127]</sup> Comme suggéré par Allen *et al*<sup>[121]</sup>, les avantages pour les nourrissons de la supplémentation martiale maternelle peuvent varier selon la date du début et la durée de la supplémentation pendant la grossesse, la compliance, et la durée du suivi pendant l'enfance. Des différences significatives ont été retrouvées dans le statut martial des nourrissons âgés de plus de 2 mois, âge à partir duquel ils deviennent plus susceptibles à la CM s'ils ne reçoivent pas du fer additionnel provenant d'autres sources que le lait maternel (qui pourrait lui-même être fonction du statut martial maternel). De Benaze *et al.*<sup>[128]</sup> a retrouvé, qu'à l'âge post natal de 2 mois, les valeurs de ferritine sérique étaient double chez les nourrissons dont les mères ont reçu quotidiennement 45 mg de fer (238 µg/dl) à partir du premier trimestre de la grossesse (3 à 4,5 mois après la conception) comparée à ceux qui ont reçu un placebo (111 µg/dl). Une grande enquête épidémiologique a examiné la relation entre la carence maternelle et infantile en fer. Les nourrissons de mères anémiques avaient presque 6 fois plus de risque de devenir anémiques pendant la première année de vie même après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion tels que : les pratiques alimentaires, les facteurs socio-économiques et la morbidité<sup>[129]</sup>. Les quelques essais contrôlés de

supplémentation martiale maternelle ont clairement montré que les nourrissons des mères supplémentées avaient des ferritinémies plus élevés que ceux dont les mères ont reçu un placebo <sup>[130-132]</sup>.

### **2.1.2. Prématuration**

La prématurité est une autre cause importante de CM pendant la période périnatale. Entre 25% et 85% des prématurés pesant moins de 1500 g à naissance sont à risque de développer une CM, selon leur mode d'alimentation et leur supplémentation en fer <sup>[133]</sup>.

La prématurité prive le fœtus de l'accrétion significative en fer, qui se produit au delà de 32 semaines de gestation. Le contenu tissulaire et total en fer de l'organisme, le taux d'hémoglobine et la ferritine sérique sont plus basses chez les prématurés <sup>[134-136]</sup>. Le début précoce de l'érythropoïèse et une plus grande vitesse de croissance postnatales, les pertes non compensées dues aux prélèvements sanguins multiples et l'allaitement maternel exclusif associé à une supplémentation retardée ou insuffisante en fer, prédisposent les nouveau-nés prématurés à la CM jusqu'à 24 mois d'âge post-natal. Un poids de naissance inférieur à 1000 g (très petits poids de naissance, TPPN), une restriction de croissance intra utérine associée et l'utilisation de l'érythropoïétine humaine recombinante (rHuEpo) sans supplémentation adéquate en fer sont des facteurs de risque additionnels.

Sans source extérieure de fer, les réserves en fer des nouveau-nés prématurés non transfusés soutiendront l'érythropoïèse seulement jusqu'à ce qu'ils aient doublé leur poids de naissance, c'est à dire jusqu'à approximativement 2 mois d'âge <sup>[137]</sup>. Sans supplémentation, les TPPN pourraient avoir une balance négative en fer dès le premier mois de vie <sup>[123, 138]</sup>.

### **2.1.3. Retard de croissance intra utérin**

Approximativement 10% de toutes les grossesses se compliquent d'un RCIU. Si la malnutrition maternelle est encore responsable de RCIU dans les pays en voie de développement, dans les pays développés, c'est surtout l'hypertension maternelle préexistante à la grossesse ou induite par celle-ci qui en est la principale pourvoyeuse.

Dans les grossesses compliquées de RCIU due à l'hypertension maternelle, le transport placentaire du fer est diminué par l'atteinte vasculaire placentaire induisant une diminution du flux sanguin utéro-placentaire. Approximativement 50% des nouveau-nés atteints de RCIU sont carencés en fer à la naissance, comme le suggère leurs taux de ferritine < 60 mg/L au sang du cordon <sup>[139]</sup>. Les concentrations en fer du foie et du cerveau sont diminuées chez nouveau-nés atteints de RCIU mais sans effet significatif sur l'Hb à la naissance. Dans les cas sévères, la concentration en fer du cerveau peut diminuer de 33% <sup>[140]</sup>.

### 2.1.4. Diabète maternel

Entre 5% et 10% des grossesses sont compliquées de diabète maternel. Le diabète mal contrôlé pendant la grossesse est associé à une hyperglycémie maternelle et fœtale, à une hyperinsulinémie fœtale, à une augmentation du métabolisme fœtal et à une consommation accrue d'oxygène. La consommation fœtale accrue d'oxygène dans un environnement intra-utérin relativement hypoxique stimule l'érythropoïèse et augmente la masse globulaire fœtale. Le besoin additionnel en fer exigé par l'érythropoïèse ne peut pas être comblé en augmentant le transport materno-fœtal. Alors que l'expression placentaire du récepteur à la transferrine est augmentée dans les grossesses compliquées de diabète, l'affinité du récepteur à la transferrine maternelle est diminuée, probablement en raison de l'hyper-glycosylation des oligosaccharides présents sur le site de fixation <sup>[141]</sup>.

**Tableau 2.** Facteurs influençant le statut martial durant la période néonatale. <sup>[119]</sup>

<b>Facteurs qui ont un effet négatif</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Carence martiale maternelle</li> <li>▪ Diabète maternel</li> <li>▪ Tabagisme maternel</li> <li>▪ Restriction de croissance intra utérine</li> <li>▪ Grossesses multiples <sup>a</sup></li> <li>▪ Prématurité</li> <li>▪ Hémorragies fœtales aigües ou chroniques, exp. accidents funiculaires et transfusions fœto-fœtales (jumeau donneur)</li> <li>▪ Clampage immédiat du cordon ombilical à la naissance</li> <li>▪ Exsanguino-transfusion</li> <li>▪ Protocoles transfusionnels restrictifs <sup>b</sup></li> <li>▪ Pertes non compensées par prélèvements sanguins <sup>b</sup></li> <li>▪ Utilisation d'érythropoïétine recombinante <sup>b</sup></li> <li>▪ Supplémentation retardé ou insuffisante en fer <sup>b</sup></li> <li>▪ Allaitement maternel exclusif <sup>bc</sup></li> <li>▪ Ingestion de lait de vache</li> </ul>
<b>Facteurs qui ont un effet positif</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Supplémentation en fer de la mère <sup>d</sup></li> <li>▪ Transfusions fœto-fœtales (jumeau receveur)</li> <li>▪ Clampage retardé du cordon ombilical à la naissance</li> <li>▪ Protocoles transfusionnels généreux <sup>b</sup></li> <li>▪ Supplémentation précoce et adéquate en fer</li> <li>▪ Utilisation de formules enrichies en fer <sup>b</sup></li> </ul>
<p><sup>a</sup> La carence martiale est plus fréquente si la mère est carencé en fer pendant la grossesse.</p> <p><sup>b</sup> Le risque de carence martiale est plus important chez les prématurés que chez les nouveau-nés à terme.</p> <p><sup>c</sup> L'allaitement maternel exclusif assure les besoins en fer des nouveau-nés à terme durant les 4 à 6 premiers mois.</p> <p><sup>d</sup> La supplémentation en fer en routine des mères ayant des réserves adéquates en fer est controversée.</p>

En outre, la maladie vasculaire placentaire présente chez les mères diabétiques de longue date, mal équilibrée, limite davantage le transport du fer à travers le placenta. La déplétion

tissulaire en fer ne permet pas de subvenir aux besoins de l'érythropoïèse augmentée dans ces situations. Presque 65% des nouveau-nés de mères diabétiques présentent une CM périnatale, comme suggéré par leurs taux de ferritine  $< 60 \mu\text{g/L}$  au sang du cordon. Dans approximativement 25% des cas, les taux sont  $< 35 \mu\text{g/L}$ , traduisant l'épuisement significatif du fer tissulaire, y compris cérébral [142, 143].

## **2.2. Facteurs nutritionnels**

En dehors des situations de risque périnatales décrites ci-dessus, la carence en fer chez le nourrisson est le plus souvent tributaire d'un problème nutritionnel. [144, 145]

Les enfants et les nourrissons âgés de 6 à 24 mois, surtout ceux âgés de 9-18 mois sont particulièrement vulnérables. En effet leur vitesse de croissance est rapide, et l'expansion de leur volume sanguin est importante par rapport à leur poids corporel. Après l'âge de 2 ans, la vitesse de croissance commence à diminuer et les réserves en fer commencent à se construire, rendant le risque de carence martiale moins important. Les réserves en fer des enfants nés à terme sont suffisantes pour palier aux besoins jusqu'à 4-6 mois, et l'anémie par carence martiale n'apparaît généralement pas avant l'âge de 9 mois. La vitesse et le degré avec lequel les réserves en fer sont utilisées dépend de la quantité de fer stocké avant la naissance et de l'alimentation post natale. [146]

Les facteurs majeurs qui affectent l'absorption du fer alimentaire sont l'état des réserves et la synthèse des globules rouges. Les facteurs diététiques jouent un moindre rôle, mais restent toujours importants, en favorisant ou en inhibant l'absorption du fer.

Malgré sa relative faible concentration, le fer contenu dans le lait maternel a une absorption élevée. Le mécanisme exact de cette absorption n'est pas connu. Il serait en relation avec la présence dans le lait de femme d'un facteur protéique de bas poids moléculaire [147]. Les formules infantiles non enrichies en fer et le lait de vache entier ont approximativement le même contenu en fer que lait maternel, mais leur coefficient d'absorption n'est que de 10%, alors que celui du lait maternel est de 50%. L'OMS recommande ainsi de garder une alimentation au sein exclusive jusqu'à 6 mois. Cette recommandation est cependant très peu suivie en Algérie. [30, 148-150]

Les formules infantiles enrichies en fer (0,7- 1,4 mg de fer/ 100 ml) représentent une bonne source de fer pour les nourrissons non allaités au sein. Leur parfaite innocuité digestive a été en outre bien établie par de nombreux essais contrôlés randomisés. [151, 152]

Largement disponibles actuellement en Algérie, il n'en demeure pas moins qu'en raison de leur coût plus élevé par rapport aux laits (de vache) entiers industriels en poudre (type Lahda\*), ils sont rapidement remplacés en pratique courante par ces derniers avant même l'âge d'un an.

La diversification alimentaire doit comporter des aliments apportant de bonnes sources de fer, rapidement biodisponible (cf. tableaux 3 et 4). Le choix des aliments du sevrage pour assurer un statut martial adéquat est particulièrement important chez les nourrissons allaités au sein. En effet, en dépit de sa bonne absorption comparée à celle des formules infantiles enrichies en fer, celle-ci ne compense pas entièrement sa faible teneur en fer. [156]

En plus, bien que beaucoup d'études aient montré la faible prévalence de la carence martiale chez les nourrissons allaités au sein, d'autres au Chili, Canada, et ailleurs ont trouvé des chiffres de prévalences de l'anémie par carence martiale variant de 15% à 28% chez des nourrissons bien nourris allaités au sein à l'âge de 9 mois.<sup>[11, 157, 158]</sup>

Les céréales infantiles enrichies en fer (petites particules de fer réduit) représentent également une bonne alternative. Le fer véhiculé par ces céréales est d'autant mieux absorbé que la teneur de ces dernières en phytates est faible.<sup>[159]</sup>

Le fer héminique apporté par les protéines animales (viandes et poissons) représente la forme la mieux absorbée (deux à trois fois plus que le fer non héminique d'origine végétale). Sa biodisponibilité est très bonne, et est peu influencée par d'autres facteurs. Selon notre calendrier nutritionnel, la purée de légumes constitue à l'âge de 6 mois, le premier aliment solide à introduire chez le nourrisson allaité au sein. Chez les nourrissons allaités artificiellement, il est recommandé d'introduire la purée de légumes à partir de 4 mois, de même qu'un dessert lacté. Ainsi, la pratique usuelle est celle d'introduire d'abord les fruits et les légumes dans l'alimentation du nourrisson avant l'introduction des viandes<sup>[18]</sup>. Récemment, il a été suggéré que les viandes devraient être les premiers aliments introduits<sup>[160]</sup>. Cette pratique est difficilement généralisable dans les pays en développement où les enquêtes sur la teneur des micronutriments dans les aliments complémentaires en comparaison avec les recommandations de l'OMS montrent régulièrement des carences en fer, mais aussi en zinc et en calcium<sup>[161]</sup>. En fait, d'après les recommandations de l'AAP, aussi longtemps que l'introduction des aliments solides est retardée aux alentours de 6 mois d'âge, l'ordre d'introduction des différents aliments n'est pas décisif<sup>[162]</sup>.

Le fer non héminique sous forme de complexe ferreux et ferrique présent dans les végétaux et les grains (aliments qui constituent le régime de base de larges couches de populations des pays en développement) a une biodisponibilité faible. Certains acides organiques, dont l'acide ascorbique et un facteur inconnu contenu dans les chairs animales facilitent son absorption. Les facteurs rapportés par certaines études comme étant des inhibiteurs de l'absorption du fer non héminique (cf. tableau 5) sont représentés par les polyphénols présents dans le thé (et non la menthe qui au contraire faciliterait l'absorption<sup>[164]</sup>), le café, la verveine et certains végétaux, les phytates dans les céréales et les légumes, l'avidine dans le blanc d'œuf, les protéines du soja, ainsi que certains éléments inorganiques (cuivre, manganèse)<sup>[163, 165]</sup>. La plupart de ces études ont été effectuées avec des aliments donnés séparément, et l'effet inhibiteur d'un repas mixé contenant également des aliments facilitant l'absorption serait beaucoup moins important qu'il n'a été suggéré<sup>[166]</sup>.

Le calcium a été aussi rapporté comme étant inhibiteur du fer non héminique et même héminique dans des études animales et humaines. Des études épidémiologiques ont ainsi mis en évidence une corrélation inverse entre l'apport en lait ou en calcium et la ferritinémie. D'autre part, une étude réalisée chez des enfants âgés de 3 à 5 ans a montré qu'un apport calcique élevé (1100 mg) sous forme de supplément n'a pas interféré avec l'incorporation du fer dans les globules rouges<sup>[167]</sup>. Cependant, aucune étude similaire

n'a été réalisée chez des enfants plus jeunes. En pratique clinique, nous observons souvent des nourrissons qui consomment des quantités importantes de lait non fortifiés et de dérivés lactés à l'exclusion d'autres aliments. Ces nourrissons présentent un risque d'anémie par carence martiale.

Une autre pratique alimentaire (cf. supra) également reconnue comme pouvant détériorer le statut martial est l'introduction précoce avant 12 mois du lait de vache non modifié [168]. Cette pratique apporte trois facteurs de risque : la faible teneur en fer du lait de vache, sa teneur élevée en calcium et en caséine qui interfèrent avec l'absorption du fer non héminique et le risque de saignement occulte [169]. Les pertes sanguines diminuent après l'âge de 8 mois, et disparaissent vers l'âge de 12 mois [170].

**Tableau 3.** Principales sources de fer dans l'alimentation. [153]

Nature du fer	Source et biodisponibilité
<b>Fer héminique</b>	Forte biodisponibilité : 20 à 25 p. 100. Présent dans la viande et les produits animaux (poissons, coquillages...).
<b>Fer non-héminique</b>	
▪ Fer végétal	Faible biodisponibilité : 1 à 8 p. 100. Présent dans les feuilles vertes, les légumineuses
▪ Fer de contamination	Présent dans le sol, les ustensiles de cuisine.
▪ Fer d'enrichissement	Présent dans les denrées enrichies (farines de céréales enrichies).
▪ Fer de supplémentation	Fer médicamenteux.

**Tableau 4.** Teneurs en fer des aliments. [154, 155]

Aliments	Teneur en fer (mg/100 gr)	Aliments	Teneur en fer (mg/100 gr)
Lait de femme	0,07-0,15	Foie-Abats	8-18
Lait de vache	0,03-0,05	Jaune d'œuf de poule	8
Lait pour nourrisson (1 <sup>er</sup> âge)	0,5-0,9	Œuf entier de poule	2,9
Lait de suite (2 <sup>ème</sup> âge)	1-1,4	Viande bovine	3,6
Lait de croissance	1,2-1,4	Viande ovine	1,5-2,5
Céréales infantiles	10-12	Viande caprine	1,7
Pain	0,4-0,8	Viande caméline	2,3
Blé (farine)	2,2-3,6	Poulet	1
Mais (farine)	3,0-3,4	Poisson gras entier	10,6
Pomme de terre	0,8-1,1	Sole	0,3
Haricots	1,4-9,6	Sardines	1,3
Lentilles	7	Beurre	0,2
Fenugrec (halba)	24,2	Chocolat	1,6-2,4
Carottes	0,7	Miel	0,5
Epinards	1,7-4,4		
Tomates	0,6		
Oranges	0,1		
Raisin	0,8-2,1		
Dattes	2,1		

**Tableau 5. Facteurs influençant l'absorption du fer alimentaire.** [41, 163]

Facteurs facilitateurs	Facteurs inhibiteurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acide ascorbique</li> <li>▪ Viandes, poissons</li> <li>▪ Acides organiques (citrique, lactique)</li> <li>▪ Légumes fermentés (choucroute par exemple), sauces de soja fermenté.</li> <li>▪ Protéines contenant de la cystéine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Phytates et autres inositol phosphates (par exemple les produits contenant du son, céréales, avoine, riz, spécialement riz non poli, cacao, certains épices, noix, graines de soja, et pois)</li> <li>▪ Composés phénoliques (par exemple thé, café, cacao, certains épices, certains légumes, et la plupart des vins rouges)</li> <li>▪ Calcium</li> <li>▪ Avidine (blanc d'œuf)</li> <li>▪ Phosphates</li> <li>▪ Autres éléments inorganiques (exp. Cu, Mn)</li> </ul>

### 2.3. Autres facteurs

#### 2.3.1. Parasitoses intestinales

Les parasites intestinaux peuvent être responsables de saignement intestinal, en particulier les ankylostomes en milieu tropical, mais aussi d'autres helminthes plus cosmopolites: *Ascaris lumbricoïdes*, *Trichuris trichiura*. Les parasites peuvent également interférer avec le métabolisme du fer par un autre mécanisme que le saignement intestinal. C'est le cas de *Giardia lamblia* qui peut donner lieu à des lésions de la muqueuse intestinale et provoquer ainsi une malabsorption du fer, ainsi que celui d'*Enterobius vermicularis*. [171-174]

Cependant, pour beaucoup d'auteurs ces parasitoses ne représentent pas un facteur déterminant de carence martiale chez les nourrissons, leur prévalence étant faible avant l'âge de 36 mois. [175, 176]

#### 2.3.2. Infection à *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* est acquis en général pendant l'enfance. L'infection est beaucoup plus fréquente dans les pays en voie de développement, où elle survient aussi à un âge plus précoce. C'est ainsi que des chiffres de prévalences de 77,7 % chez les nourrissons âgés de moins d'un an à Sidi Belabbes (Benallal K, thèse de DESM, 2008) et de 82% à 9 mois à Shiraz en Iran [177] ont été rapportés. Le rôle de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le développement de maladies extra digestives dont l'ACM, a été le centre d'attention de plusieurs équipes de recherche pendant la dernière décennie [178, 179]. Même si à notre connaissance, aucune étude n'a rapporté l'association entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'ACM chez les nourrissons, plusieurs études épidémiologiques ont montré que la séropositivité à l' *Helicobacter pylori* est associée à des taux bas de ferritine et d'hémoglobine sériques comparés aux contrôles séronégatifs aussi bien chez l'adulte que chez les enfants [180-183]. Ces résultats sont soutenus par quelques observations rapportant l'amélioration de l'ACM après éradication de l' *Helicobacter pylori* chez des patients résistants au traitement martial [184-189]. Il a aussi été rapporté que l'éradication de l'

*Helicobacter pylori* peut normaliser le statut martial même sans supplémentation en fer [190-192]. Deux hypothèses principales sont évoquées pour expliquer l'association entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'ACM : l'hypochlorhydrie [193] et la séquestration du fer grâce aux récepteurs bactériens membranaires externes, qui in vitro peuvent capturer et utiliser le fer de la lactoferrine humaine pour la croissance bactérienne [194].

### **2.3.3. La maladie cœliaque**

Les dernières années ont vu l'émergence de plus en plus fréquente de présentations cliniques atypiques de la maladie cœliaque (MC) chez l'enfant [195]. L'affinement des tests sérologiques a également permis de diagnostiquer des formes asymptomatiques ou pauci symptomatiques (exp. ACM isolée). On ainsi rapporté des chiffres de prévalence de la MC compris entre 2,3 et 5% (dépistage sérologique) et entre 3% et 12% (confirmation histologique) en cas d'ACM isolée [196]. Même si ces formes pauci symptomatiques sont plutôt l'apanage des enfants plus âgés, il est prudent d'évoquer une intolérance au gluten chez tous les enfants (nourrissons y compris) présentant une ACM en l'absence d'une cause plausible, ou ne répondant pas au traitement martial [197].

### **2.3.4. Ustensiles de cuisson**

Abdulaziz *et al.* dans une étude contrôlée réalisée en Ethiopie a pu montrer que les enfants nourris avec des aliments cuisinés dans des pots en fer faisaient moins d'anémies ferriprives que ceux nourris avec des aliments cuisinés dans des pots en aluminium [198]. Borigato et Martinez ont retrouvé des résultats semblables dans une étude ayant inclus 45 nourrissons brésiliens, nés prématurés, âgés de 4 mois [199].

Mais, ces résultats n'ont pas été confirmés par une étude récente [200].

### **2.3.5. Cardiopathies congénitales cyanogènes**

Les enfants porteurs de cardiopathies cyanogène peuvent être carencés du fait de l'accroissement des besoins liés à l'accélération de l'érythropoïèse [201, 202].

### **2.3.6. Facteurs socio-économiques et culturels**

Notons enfin, que comme pour toute autre problème de santé publique, les aspects socio-économiques et culturels sont des facteurs important à considérer. Ainsi, la plupart des études montrent une prévalence significativement plus importante de l'anémie ferriprive chez les enfants issus de familles à faible revenu, de même que chez ceux dont les mères ont un faible niveau d'éducation, et ceux issus de familles nombreuses. [203, 204]

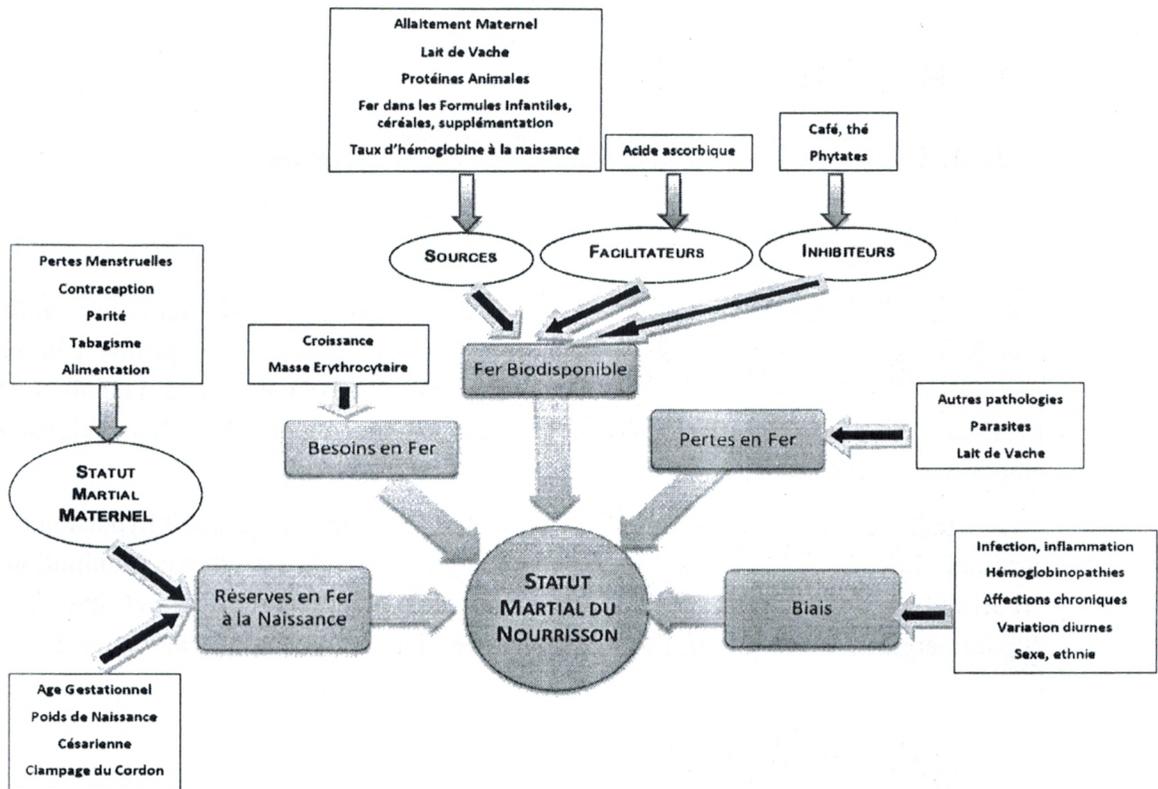


Figure 6. Modèle physiologique du statut martial chez le nourrisson. [205]

### 3. CONSEQUENCES NON HEMATOLOGIQUES DE LA CARENCE MARTIALE

#### 3.1. Pica

Le pica est l'une des présentations cliniques de la CM avec ou sans anémie. Il se caractérise par l'absorption de façon durable (plus d'un mois) d'objets non comestibles et qui varient en fonction de l'âge de l'enfant : plâtre, plomb, sable, cailloux, cheveux.... [197]. Dans une série tunisienne rapportée par Karoui *et al.* L'âge du début du trouble du comportement alimentaire était compris entre 12 et 18 mois et le patient le plus jeune avait 10 mois [206]. L'hypothèse physiopathologique en dehors des causes psychiatriques est dominée par la carence en fer et ou en zinc et dont la géophagie peut être, en même temps, la cause et la conséquence [207].

## **3.2. Fer et système nerveux central**

### **3.2.1. Conséquences neurocognitives et comportementales**

#### **3.2.1.1. Chez l'animal**

Dans le modèle animal murin, l'ACM précoce -avant et après réplétion- altère le métabolisme cérébral et la neurotransmission, la myélinisation, les profils génique et protéique <sup>[208]</sup>. La privation prénatale en fer chez les primates (non humains) altère l'activité, l'impulsivité et la vigilance. La privation post natale altère le développement émotionnel et cognitif <sup>[209]</sup>.

Les études animales ont permis en outre, d'identifier clairement que l'hypocampe et le striatum sont les deux régions où la morphologie cérébrale est altérée (diminution des arborisations dendritiques, dysfonctionnement des oligodendrocytes) et que la voie dopaminergique est la principale affectée sur le plan neurochimique au cours de la CM <sup>[210]</sup>.

#### **3.2.1.2. Chez l'homme**

Chez les nourrissons présentant une ACM (ACM+) versus nourrissons sains (ACM -), en dépit des différences dans les tailles des échantillons et la qualité de ces études, 19 sur 21 études ont rapporté une diminution des performances mentales, motrices, socio-émotionnelles et neuropsychologiques. <sup>[208, 211]</sup>

Six études menées dans des pays en développement ont utilisé des tests standardisés pour évaluer les performances mentales et motrices avant et après traitement martial chez des nourrissons nés à terme, bien nourris, présentant une ACM <sup>[212-217]</sup>. Les nourrissons présentant une ACM avaient un score «mental» plus faible dans les 6 études [6 à 15 points inférieurs (0,5–1,3 DS)], un score «moteur» plus faible dans 5 études ACM <sup>[212-215, 217]</sup> [6 à 17 points inférieurs (0,7 à 1,1 DS)], et des réponses socio-émotionnelles altérées dans 3 sur 3 études par rapport aux nourrissons non anémiques (ACM-) <sup>[216-218]</sup>. Dans quatre de ces études, les scores plus faibles des nourrissons ACM +, ont persisté après 3 mois de thérapie martiale <sup>[213, 215-217]</sup>, tandis que des améliorations marquées ont été enregistrées dans deux études <sup>[212, 214]</sup>. Chez les enfants d'âge préscolaire l'amélioration des résultats cognitifs après le traitement martial a été uniformément rapportée <sup>[211, 219]</sup>. Ce qui laisse supposer qu'il y'a une «fenêtre de vulnérabilité»; le cerveau étant plus vulnérable pendant les périodes critiques du développement, particulièrement pendant la période de croissance cérébrale rapide comprise entre le dernier trimestre de la vie fœtale et les 2 premières années de la vie <sup>[220]</sup>.

Il est important de faire la distinction entre les études au cours desquelles, les enfants présentant des critères hématologiques d'ACM, reçoivent des doses thérapeutiques de fer (dites études thérapeutiques) et celles au cours desquelles les enfants reçoivent une

supplémentation martiale (doses plus faibles) indépendamment de leurs statuts en fer initial (études de supplémentation). L'effet même modeste dans les études de supplémentation a toute sa significativité, en raison de la nature non sélectionnée des échantillons.

En plus des études de prévention réalisées dans les pays développés <sup>[221-224]</sup>, il existe cinq larges études de supplémentation menées chez les nourrissons ou les jeunes enfants dans les pays en développement. Quatre d'entre elles, ont inclus des enfants à risque d'émaciation <sup>[225-228]</sup>, évaluant le plus souvent le fer associé ou non à d'autres micronutriments et une seule des nourrissons sains, bien nourris <sup>[229]</sup>. Toutes ont rapporté un bénéfice du fer sur les performances motrices (dont une seulement en association avec le zinc <sup>[226]</sup>), trois ont rapporté des bénéfices sur le plan de la réponse socio-émotionnelle <sup>[225, 226, 229]</sup> et deux études ont rapporté des bénéfices sur le plan cognitif et du langage <sup>[228, 229]</sup>. L'ampleur de l'effet était généralement de 0,3 à 0,4 DS. La revue systématique de Sachdev *et al.* <sup>[219]</sup>, qui n'a pas rapporté de bénéfice de l'apport en fer chez les nourrissons, n'a en réalité pas inclus plusieurs des études sus citées et n'a pas séparé entre les essais thérapeutiques de courte durée (7 à 10 jours), les essais thérapeutiques de longue durée (cures complètes) et les études de supplémentation. Dix suivis de cohortes ont comparé les enfants qui avaient eu une ACM ou une CM chronique sévère à ceux qui en étaient indemnes. L'intervalle maximal entre la période où les sujets avaient été traités par du fer (nourrissons) et le dernier contrôle était de 19 ans (adultes jeunes). Même si la qualité des études était variable, toutes ont retrouvé un devenir neuro-développemental et cognitif moins bon chez les enfants ACM + ou les enfants présentant une CM chronique sévère <sup>[230]</sup>, incluant des effets à long terme sur le QI (estimé dans une méta-analyse à 1,73 points perdus, à chaque diminution de 1g/dl de l'Hb <sup>[231]</sup>), des scores moteurs plus faibles, des résultats scolaires plus faibles, plus d'anxiété ou de dépression, de problèmes sociaux et d'inattention à l'adolescence <sup>[232]</sup> et un large écart dans les scores cognitifs persistant jusqu'à l'âge de 19 ans <sup>[233]</sup>; cela, en dépit de la correction de l'anémie par le traitement martial quand ils étaient encore nourrissons. La figure 7 montre l'effet combiné sur les scores cognitifs de la CM chronique chez les nourrissons et le risque environnemental cumulé dans l'étude de suivi de cohorte la plus longue disponible (Costa Rica) <sup>[233]</sup>. A ce jour on ne dispose pas de données de suivi à long terme des études de supplémentation. Cependant, l'amélioration à court terme observée chez les nourrissons supplémentés suppose que les effets adverses peuvent être prévenus ou corrigés, ou les deux à la fois par le fer administré assez tôt au cours du développement, avant que la CM ne devienne sévère ou chronique.

Ainsi, la conclusion qui s'impose, est que les nourrissons présentant une ACM courent un risque quant à leur développement à court terme. Il existe des preuves consistantes que ce risque puisse persister à long terme, malgré le traitement martial. Les larges essais de supplémentation chez les nourrissons dans les pays en développement montrent un bénéfice du fer, spécialement sur le devenir moteur et socio-émotionnel (cf. annexe 1), ce qui permet d'espérer que les effets à long terme puissent être prévenus par la supplémentation. Chez les enfants d'âge préscolaire présentant une ACM le traitement martial améliore le devenir cognitif à court terme <sup>[234]</sup>.

La question qui demeure encore non résolue est celle de la possibilité de survenue de conséquences neurocomportementales et cognitives de la CM avant le stade d'anémie (CMA-) [211, 235-241]. Cependant, en dépit du nombre limité d'études impliquant la CMA-, quelques évidences, aussi bien directes qu'indirectes, suggèrent que les performances cognitives ou comportementales et le fonctionnement cérébral pourraient être affectés, en particulier si la carence se produit pendant les étapes critiques du développement.

Ainsi, en plus des évidences directes provenant d'un nombre limité d'études humaines, les arguments indirects soulevés par les experts incluent :

1) la sensibilité du cerveau à la CM pendant la phase précoce développement [211, 237, 241-247],

2) la sensibilité variable à la CM de différentes régions et enzymes du cerveau [235, 236, 241-243],

3) les effets sur quelques enzymes avant l'installation de l'anémie chez les rongeurs restreints en fer [248], 4) la priorisation du fer tissulaire à la production des globules rouges pendant le développement sans diminution de l'hémoglobine, comme c'est le cas après une hypoxie fœtale [241, 249, 250].

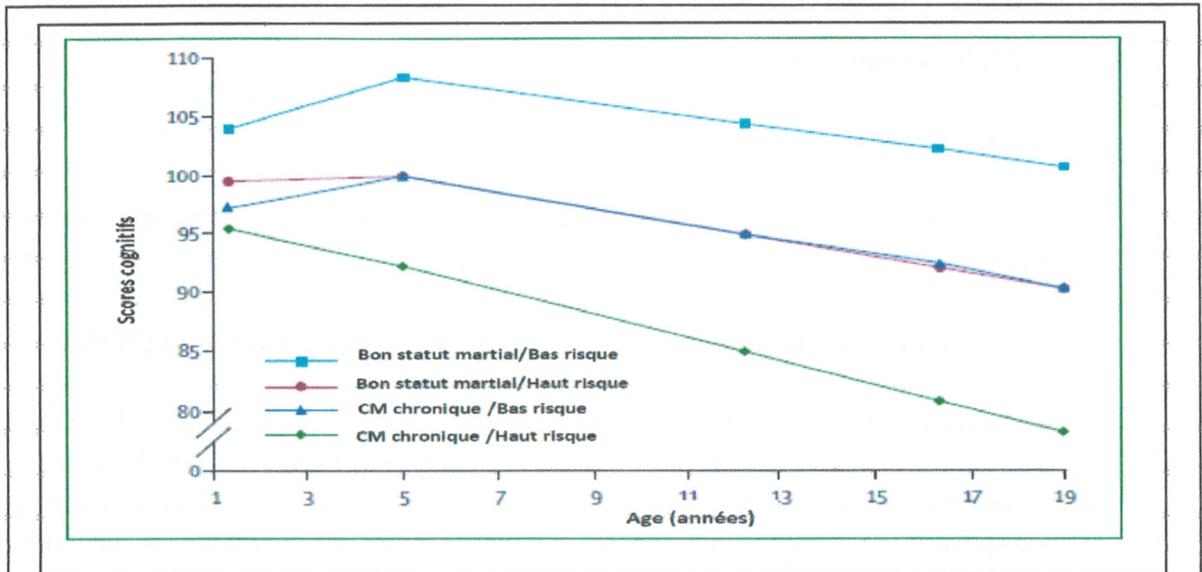
En résumé, bien que les arguments directs démontrant l'effet de la CMA- sur les fonctions cérébrales (cognitive, comportementale, ou autres) soient limités, il semble prudent de considérer comme suggéré par certains auteurs [241, 250] et jusqu'à preuve du contraire, que la CM avec anémie légère et la CMA- peuvent avoir des effets peut-être plus subtiles mais toujours potentiellement défavorables pour le cerveau, en particulier si elles se produisent pendant des périodes critiques du développement [251].

### **3.2.2. Accident ischémique cérébral (AIC)**

La publication de plusieurs séries de cas a fait suggérer une association entre l'ACM et la survenue d'accident ischémique cérébral chez des nourrissons et des enfants précédemment en bonne santé [252-256]. Askalan *et al.*, ont par ailleurs retrouvé dans une grande cohorte, que l'ACM était présente chez 24% des 115 enfants ayant présenté un accident ischémique cérébral, et qui étaient précédemment en bonne santé [257].

Enfin, dans une étude cas-témoin récente, Maguire *et al.* rapportent que les enfants qui ont développé un AIC avaient 10 fois plus d'ACM que les enfants qui n'ont pas fait d'AIC. L'ACM était présente chez plus de la moitié des enfants qui ont présenté un AIC [258].

Trois mécanismes ont été suggérés pour expliquer l'association entre l'ACM et la survenue d'AIC chez l'enfant: un état hypercoagulabilité en rapport avec la CM et/ou l'ACM, la thrombocytose secondaire à l'ACM, et l'hypoxie anémique. [257]



**Figure 7.** Scores des tests cognitifs chez des jeunes adultes en fonction de leur statut martial dans l'enfance et des risques cumulés de l'environnement. [233]

Dans un groupe de nourrissons Costaricains, nés à terme et en bonne santé [232], l'analyse longitudinale (modélisation linéaire hiérarchique) a été utilisée pour examiner les effets indépendants et l'interaction entre le statut en fer dans l'enfance et l'environnement défavorable sur les scores cognitifs initiaux (interception), les changements survenant de l'enfance à l'âge de 5 ans (pente 1), et les changements survenant de 5 ans à 19 ans (pente 2). La CM dans l'enfance et l'environnement défavorable avaient des effets adverses indépendants sur les scores initiaux ( $p=0,008$  et  $0,002$ , respectivement). Le statut martial interagissait avec le risque environnemental au niveau des deux pentes de changements quelque soit le temps ( $p=0,03$  et  $<0,001$  pour pentes 1 et 2, respectivement). Il y avait un changement significativement différent des scores cognitifs chez le groupe de sujets ayant présenté une CM chronique dans l'enfance associé à un environnement défavorable, comparé à tous les autres.

Abréviations : CM chronique, ACM modérée à l'âge de 12 - 23 mois ( $Hb \leq 100$  g/L) ou CM avec une Hb plus élevée et des indicateurs biochimiques non entièrement corrigés après 3 mois de traitement martial ; Bon statut martial, sujet non anémique, non carencé en fer à l'entrée dans l'étude, après traitement, ou tous les deux ; Environnement défavorable, présence de 2 facteurs de risque ou plus parmi : mère avec bas Q.I. ou évidence de dépression, environnement familial moins stimulant, ou bas statut socio-économique ; Environnement favorable, aucun ou un seul facteur de risque.

### 3.2.3. Les spasmes du sanglot

Les spasmes du sanglot sont associés à une incidence élevée de l'ACM [259]. Une grande revue de littérature a suggéré qu'une intervention par administration de fer serait susceptible de réduire la fréquence de ces manifestations dus à une hypersensibilité vagale avec parfois asystolie transitoire qu'une CM pourrait influencer [260].

### 3.2.4. L'hypertension intra crânienne bénigne

La CM a été depuis longtemps reconnu comme une cause d'HIC bénigne (ou pseudo tumor cerebri) [261-263]. Parmi les mécanismes évoqués dans l'étiopathogénie de l'HIC bénigne, la déplétion en enzymes contenant du fer a été suggérée en cas de CM [263, 264]. Chez ces nourrissons, l'HIC bénigne entraîne un bombement de la fontanelle plutôt qu'un œdème papillaire [265]. Elle est réversible sous traitement martial [261, 262].

### **3.2.5. Autres manifestations neurologiques**

#### **3.2.5.1. Autisme**

Une forte prévalence de concentrations basses de la ferritine sérique a été rapportée chez les enfants présentant un autisme. <sup>[266, 267]</sup>

#### **3.2.5.2. Trouble déficitaire de l'attention avec/ ou sans hyperactivité (TDAH)**

Des travaux préliminaires suggèrent que le TDAH, le syndrome de Gilles de la Tourette, et le syndrome des jambes sans repos fassent partie du même large spectre clinique. On a aussi suggéré que la CM contribue à la pathophysiologie de ces entités cliniques par l'intermédiaire de son impact sur le métabolisme de la dopamine et des autres catécholamines. Des études contrôlées sont nécessaires avant que la supplémentation en fer puisse être recommandée dans la prise en charge de ces pathologies. <sup>[268, 269]</sup>

### **3.3. Retentissement sur la résistance aux infections**

Le rapport entre statut martial, immunité, et infections chez les enfants en bas âge demeure controversée <sup>[270, 271]</sup>. Les individus anémiques sont classiquement considérés à plus hauts risques de développer des infections que les sujets non anémiques. Mais, il existe peu d'études épidémiologiques visant à relier l'incidence des infections à la CM. De plus, la présence de facteurs confondants rend ces études difficiles à contrôler et à interpréter. Cependant, plusieurs travaux non contrôlés ont montré une plus grande incidence d'infections (furonculoses, candidoses, infections ORL) chez des enfants anémiques par CM <sup>[272-274]</sup>.

In vitro, les études chez l'homme ont démontré que la CM retentit sur certains aspects de l'immunité à médiation cellulaire (altérations des fonctions neutrophiles suite à la diminution de l'activité de la myéloperoxydase, diminution du nombre des lymphocytes T, réponse proliférative induite par lymphocyte T défectueuse, activité altérée des lymphocytes NK, production altérée de l'interleukine-2, production réduite du facteur d'inhibition de migration des macrophages et diminution des réactions d'hypersensibilité cutanée retardée). <sup>[275]</sup>

Par ailleurs, le fer est également un aliment essentiel pour presque tous les microorganismes pathogènes à l'exception des lactobacilles. La croissance des bactéries pathogènes dépend de leur capacité d'acquérir du fer de leurs hôtes. Réciproquement, une des stratégies de défense de l'hôte est de limiter la disponibilité du fer (« immunité nutritionnelle » <sup>[276]</sup>), en le liant étroitement à la transferrine et à la lactoferrine par exemple. Ceci ramène le fer labile dans le plasma à une concentration en-dessous de  $10^{-18}$  M, insuffisante pour la croissance bactérienne <sup>[277]</sup>.

Sur le plan des études cliniques, Barry et Reeve <sup>[278]</sup> ont rapporté une prévalence de 2% de septicémies à E. Coli chez des nouveau-nés polynésiens qui avaient reçu 250 mg du fer-dextran par voie parentérale à la naissance. Cette prévalence est descendue à 0,2%

après l'arrêt de cette pratique. En parallèle, la prévalence des méningites néonatales à *E. Coli* a augmenté après administration parentérale de fer <sup>[279]</sup>. Le fer-dextran IV induit une hypersidérémie durant 2 ou 3 jours <sup>[280, 281]</sup> et altère le système immunitaire <sup>[280]</sup>. D'ailleurs, l'activité bactériostatique sur la croissance de l'*E. Coli* du sérum de ces nouveau-nés était réduite, *in vitro* <sup>[282]</sup>. Par conséquent, l'administration parentérale de fer est contraindiquée dans la période néonatale.

Par ailleurs, Sazawal *et al.* <sup>[283]</sup> dans une large étude contrôlée menée à Zanzibar, dans une région d'endémie palustre, ont rapporté une augmentation significative de la mortalité et de la morbidité chez les enfants supplémentés en fer.

En revanche, Gera et Sachdev <sup>[284]</sup> qui ont conduit une méta-analyse de 28 études contrôlées d'intervention, menées dans des régions indemnes de malaria, dont les facteurs de jugements étaient : « toute infection », « infection de l'arbre respiratoire », « diarrhée », n'ont pas retrouvé [hormis un risque de diarrhée marginalement mais significativement plus élevé avec un risque relatif de 1,11 (IC de 95%, 1,01-1,23)] de risque d'infections significativement différent chez les enfants supplémentés par rapport aux enfants non supplémentés en fer.

En résumé, la fraction non-absorbée du fer oral semble augmenter la prévalence de la diarrhée, et l'administration parentérale de fer aux nouveau-nés semble augmenter les septicémies et les méningites à *E. Coli*. Il y a par contre peu d'évidence pour que le fer favorise d'autres infections bactériennes. <sup>[285]</sup>

Ainsi, même dans les régions impaludées, le fer apparaît fortement bénéfique chez les sujets déficients. Il sera par contre nécessaire d'adopter une approche prudente lors de la supplémentation, en combinant l'administration du fer avec des stratégies efficaces de lutte contre le paludisme. <sup>[271]</sup>

### 3.4. Retentissement sur l'activité motrice

Il est bien connu que la CM peut retentir sur l'activité anaérobie des individus, le fer étant un composant essentiel de l'hémoglobine ainsi que des enzymes musculaires. Citak *et al.* ont également rapporté une concentration moyenne de carnitine sérique significativement inférieure chez un groupe de nourrissons présentant une CM par rapport à des nourrissons non carencés <sup>[286]</sup>.

Les preuves fournies par les modèles animaux et les études menées chez les humains adultes et les enfants indiquent que la CM diminue l'activité motrice. Chez les rongeurs, il a été démontré que l'ACM réduit l'activité locomotrice <sup>[287]</sup> et dans quelques études, altère le rythme circadien de l'activité motrice <sup>[288, 289]</sup>. Chez les primates, Il a aussi été rapporté une diminution de l'activité ludique et de la course chez des jeunes singes même en cas d'ACM légère par rapport à des témoins non carencés <sup>[290]</sup>. Chez les humains adultes, la performance physique maximale, l'endurance sub-maximale et la productivité au travail sont réduites dans l'ACM et même dans la CM sans anémie dans certains cas <sup>[291-294]</sup>. Les quelques études publiées concernant la CM et l'activité motrice chez les enfants d'âge scolaire retrouvent une activité diminuée <sup>[295]</sup>.

On ne dispose que de très peu d'études traitant les répercussions de l'ACM sur le niveau d'activité physique chez les nourrissons. Lozoff *et al.*<sup>[217]</sup> et Harahap *et al.*<sup>[296]</sup> ont rapporté une diminution de l'activité ludique et de l'interaction mère-enfant chez respectivement 52 nourrissons costaricains eutrophiques âgés entre 12 et 23 mois et 18 indonésiens malnutris âgés entre 12 et 18 mois présentant une ACM. Dans une autre étude plus récente, Angulo-Kinzler *et al.*<sup>[297]</sup> ont retrouvé, sur des enregistrements actigraphiques de courtes durées, des fréquences d'activité motrice diminuées, à 12 et à 18 mois, chez des nourrissons qui étaient anémiques à l'âge de 6 mois et mis sous traitement martial à cet âge.

### **3.5. Retentissement sur la croissance**

La CM peut altérer la croissance par ses effets sur l'immunité, sur l'appétit, la thermogénèse et sur le métabolisme hormonal.<sup>[298]</sup>

Bien que beaucoup d'études d'observation aient examiné le rapport entre CM (particulièrement l'ACM) et la croissance, il est difficile d'interpréter les résultats, principalement en raison du potentiel rapport de causalité inverse (une croissance rapide avec des apports en fer inadéquats peut entraîner une déplétion des réserves) et des nombreux facteurs confondants (parasitoses, autres déficits en micronutriments, ..)<sup>[123]</sup>. De la revue de la littérature disponible<sup>[300, 301]</sup>, il s'avère que la supplémentation en fer n'a aucun avantage ou peut être un avantage limité sur la croissance. Les quelques études qui ont montré un bénéfice, l'ont trouvé principalement chez des enfants antérieurement carencés en fer. Il s'avère même que la supplémentation en fer des enfants en bas âge, non carencés en fer, pourrait compromettre leurs gains optimaux en taille et en poids, le fer en excès pouvant entraver l'absorption du zinc<sup>[302, 303]</sup>.

### **3.6. Carence martiale et saturnisme**

La CM pourrait augmenter le risque de saturnisme chez les enfants exposés au plomb présent dans l'environnement.<sup>[304]</sup>

La co-morbidité CM - saturnisme restes encore exceptionnellement élevée chez les nourrissons et les enfants dans quelques secteurs urbains défavorisés des pays développés et dans les pays en voie de développement<sup>[305-307]</sup>.

Les arguments directs en faveur d'une susceptibilité accrue au saturnisme chez les individus carencés en fer sont faibles, mais un nombre de plus en plus important d'études soutient l'interaction entre la CM et le saturnisme<sup>[308]</sup>.

La CM a été associée à une augmentation de l'absorption et du dépôt du plomb<sup>[309]</sup>, cependant, le rapport entre le fer et le plomb est complexe et pas complètement compris.

Pendant des périodes de déplétion des réserves en fer, l'expression de DMT1 (transporteur commun du fer et du plomb) dans le duodénum est considérablement augmentée<sup>[90]</sup>, permettant non seulement l'absorption accrue de fer mais également celle du plomb. In vitro, la surexpression expérimentale de DMT1 dans une variété de cellules

humaines a eu comme conséquence une augmentation 7 fois plus importante du transport du plomb comparée aux contrôles<sup>[310]</sup>.

### **3.7. Autres effets de la carence martiale**

#### **3.7.1. Retentissement sur les tissus épithéliaux**

Koïlonychie, chéilite, stomatite et glossite, fréquemment associées à la CM chez les adultes et les grands enfants, sont plus rarement retrouvées chez les nourrissons<sup>[197]</sup>.

Le syndrome de Plummer-Vinson caractérisé par une ACM, une dysphagie et un anneau sur l'œsophage supérieur est exceptionnellement décrit chez l'enfant<sup>[311-313]</sup>. Le plus jeune cas retrouvé dans la littérature est sans doute celui d'un enfant Algérien âgé de 30 mois, rapporté par Sari *et al.*<sup>[314]</sup>.

#### **3.7.2. Retentissement sur la température corporelle**

Les rats déficients en fer exposés aux basses températures environnementales ne peuvent pas maintenir leur température corporelle<sup>[315]</sup>.

L'ACM sévère est associée à une diminution de la capacité de maintenir la température corporelle, chez les sujets exposés à l'environnement sans vêtements de protection<sup>[316]</sup>.

#### **3.7.3. Retentissement sur le métabolisme des acides nucléiques**

La synthèse d'ADN est une pré-étape extrêmement importante de la division cellulaire. En fait la plupart de ces synthèses ont lieu pendant la phase de « S » (synthétique) de la division cellulaire.

Une des enzymes les plus importantes impliquées dans la synthèse de l'ADN, la ribonucléotide réductase : responsable de la conversion des ribonucléotides en deoxyribonucléotides, requiert du fer pour que son action soit optimale. Le fer est également l'un des cofacteurs de la xanthine oxydase, enzyme impliquée dans l'oxydation des purines.<sup>[317, 318]</sup>

Notons également, que la carence autant que la surcharge martiale, peut induire des lésions oxydatives de l'ADN.<sup>[319]</sup>

#### **3.7.4. Retentissement sur le métabolisme des glucides**

La CM d'origine nutritionnelle entraîne chez les rats une augmentation du turnover et de l'oxydation du glucose, une élévation de sa concentration sérique, de son recyclage et de sa clairance métabolique<sup>[320]</sup>.

Chez l'homme, l'ACM est associée à des concentrations plus élevées de d'hémoglobine glyquée (HbA1c) chez les patients diabétiques de type 1<sup>[321, 322]</sup>. Cette élévation du taux d'HbA1c, diminue après traitement martial aussi bien chez les patients diabétiques que non-diabétiques<sup>[321, 323]</sup>. Des constatations similaires ont été également rapportées chez les

diabétiques de type 2<sup>[324-326]</sup>. La CM doit donc être corrigée, avant qu'une décision diagnostique ou thérapeutique basé sur l'HbA1c soit prise.

Sundaram *et al.* ont également rapporté l'association entre CM et élévation de la concentration sanguine de la fructosamine chez des adultes non diabétiques.<sup>[327]</sup>

### **3.7.5. Retentissement sur le métabolisme des lipides**

Les modifications du lipidogramme, concomitantes de la déplétion des réserves en fer, varient d'une étude animale à l'autre. Tandis que, Guthrie *et al.* <sup>[328]</sup>, Amine *et al.* <sup>[329]</sup> et Sherman *et al.* <sup>[330]</sup> ont retrouvé une association entre l'hypeplipidémie et l'ACM ; Bristow-Craig *et al.* <sup>[331]</sup> ont par contre rapporté une corrélation positive entre cholestérolémie et statut martial chez les rats. Ces observations suggèrent que les modifications des paramètres lipidiques sériques dépendent de l'âge, du sexe, du modèle animal et de la composition des régimes utilisés dans les expériences.

Chez l'homme, dans une étude menée chez des adolescentes coréennes, Choi *et al.* <sup>[332]</sup> ont rapporté une diminution des taux de cholestérol et des triglycérides plasmatiques au cours des ACM sévères. Ces anomalies étaient réversibles après traitement martial. Alors que Meroño *et al.* <sup>[333]</sup>, en retrouvant chez des femmes adultes des perturbation du profil des lipoprotéines et des activités de la CETP (cholesteryl ester transfer protein), du PON 1 (paraoxonase) et de la LpPLA (2) (lipoprotein-associated phospholipase A(2)), ont conclu que l'ACM non traitée pourrait constituer un état pro-athérogène.

### **3.7.6. Retentissement sur le métabolisme thyroïdien**

La CM sévère peut faire abaisser l'activité de la thyroperoxidase et interférer avec la synthèse des hormones thyroïdiennes <sup>[334]</sup>. En 2002, Hess *et al.* <sup>[335]</sup> ont pu prouver que l'activité de la thyroïde peroxydase est sensiblement réduite au cours de l'ACM.

Chez les rats, l'ACM diminue l'activité de la thyroxine-5'-deiodinase hépatique, altère la conversion périphérique de T4 en T3, et émousse la réponse de TSH à la TRH <sup>[336, 337]</sup>.

Les résultats provenant de quelques études disponibles réalisées chez l'homme, montrent que les adultes présentant une CM ont des taux plasmatiques de T4 et T3 réduits, par rapport aux contrôles sains <sup>[316, 338, 339]</sup>. Ces résultats ne sont pas confirmés par l'étude de Tienboon et Unachak, qui n'ont pas retrouvé de différence significative entre les taux des hormones thyroïdiennes avant et après traitement chez des enfants présentant une ACM <sup>[340]</sup>.

### **3.7.7. Retentissement sur l'activité du cytochrome P-450 et autres enzymes hépatiques**

Le fer hémique est un composant essentiel du cytochrome P-450 et des autres enzymes hépatiques impliquées dans la réaction de phase I de la biotransformation des médicaments et des autres xénobiotiques. On s'attend par conséquent à ce que le

métabolisme de certains médicaments soit altéré en cas de CM. Les conséquences cliniques de cette altération sont par contre incertaines. <sup>[243]</sup>

### 3.7.8. Retentissement sur l'absorption intestinale

Hoffbrand et Broitman <sup>[341]</sup> ont étudié en 1969, l'activité des disaccharidases jéjunales chez les chiots présentant une ACM et ont démontré une réduction de l'activité de ces enzymes par rapport à un groupe témoin. Sriratanabam et Thayer <sup>[342]</sup>, Lanzkowsky *et al.* <sup>[343]</sup> et Fernandes *et al.* <sup>[344]</sup> ont obtenu des résultats semblables chez les rats. Des changements structurels en microscopie optique et électronique, des déficits de l'absorption des graisses, du D xylose, et de la vitamine A, ainsi que des valeurs basses du carotène et de l'albumine sériques chez des animaux sévèrement déficients en fer ont été également rapportés <sup>[345, 346]</sup>. Ils étaient réversibles après traitement martial.

Chez l'homme, Mehta *et al.* <sup>[347]</sup> ont retrouvé une malabsorption du D xylose chez 7/25 adultes présentant une CM, alors que Lanzkowsky *et al.* <sup>[343]</sup> ont mis en évidence un déficit en dissaccharidases (lactase, sucrase et maltase) chez des nourrissons sévèrement carencés en fer. Ces anomalies de l'absorption se sont corrigées après traitement martial entéral <sup>[348]</sup> ou parentéral <sup>[347]</sup>.

## 4. LES INDICATEURS D'ÉVALUATION DU STATUT EN FER

La déficience nutritionnelle en fer apparaît graduellement, passant de la déplétion des réserves à l'inadéquation de l'apport de fer à la moelle osseuse, pour aboutir aux conséquences cliniques de la carence. Les différents indicateurs d'évaluation du statut en fer reflètent les changements survenant dans les divers compartiments du fer de l'organisme. Ces indicateurs sont affectés à plusieurs niveaux du déficit en fer. L'histoire naturelle de la carence en fer depuis la période prépathogène jusqu'à la phase avancée de l'anémie et la place respective des différents paramètres biologiques d'appréciation du statut en fer sont représentées dans la figure 8.

Parmi les différentes méthodes existantes, il faut bien différencier celles qui évaluent la carence en fer proprement dite ou celles qui évaluent le statut en fer.

### 4.1. Méthodes d'évaluation du risque de carence en fer

Ces méthodes ne fournissent des informations que sur les facteurs ou le contexte qui peuvent faciliter l'apparition ou le développement de la carence en fer. La présence de ces facteurs traduit l'existence d'un risque de carence en fer mais ne permet pas de déterminer la fréquence et la gravité de la carence en fer. Cette notion est vraie à la fois au niveau des individus et des populations. Mais il est évident que, plus les facteurs de risque sont nombreux et combinés entre eux, plus le risque de développer une carence en fer est élevé. <sup>[348]</sup>

#### **4.1.1. Les enquêtes de consommation alimentaire**

Les enquêtes de consommation alimentaire peuvent fournir des informations sur l'apport de fer alimentaire en ce qui concerne sa quantité et de sa qualité. Il est ainsi possible d'évaluer au niveau d'une population la quantité de fer présente dans l'alimentation habituelle, l'étendue de la variabilité des apports, la proportion respective du fer héminique (bien absorbable) et du fer non héminique (faiblement absorbable), la présence d'activateurs (viandes, sources d'acide ascorbique) ou d'inhibiteurs de l'absorption du fer (thé, café, produits laitiers...) et l'existence de certains comportements spécifiques (coutumes, tabous, habitudes...). Compte-tenu de ces informations il est possible d'estimer pour une population donnée la proportion de sujets ayant des apports correspondant aux apports conseillés et recommandés. La non satisfaction des apports conseillés pour un individu donné n'équivaut pas forcément à la non couverture de ses besoins. Cependant, plus les apports en fer s'éloignent des recommandations, plus le risque de ne pas couvrir les besoins est élevé. <sup>[348]</sup>

Il existe différentes méthodes de recueil des données de consommation alimentaire : méthodes par interview (rappel diététique de 24 heures ou plus, histoire diététique), méthodes par pesée (avec ou sans analyse chimique), méthode par enregistrement sur agenda ou semainier... Chacune de ces méthodes a ses avantages et ses inconvénients. Le choix de la méthode dans une approche épidémiologique dépend essentiellement des objectifs spécifiques de l'étude, de la taille et du type de population concernée, des moyens financiers et du personnel disponible et des qualités intrinsèques des différentes techniques (précision, reproductibilité, représentativité). Un problème majeur dans l'évaluation de l'apport en fer, comme pour tous les autres nutriments, est posé par la variabilité intra-individuelle c'est-à-dire la variabilité correspondant aux différences de consommation d'un jour à l'autre, d'une semaine à l'autre ou d'une saison à l'autre pour un même individu. Elle inclut à la fois l'erreur méthodologique et les variations réelles de la consommation chez le même individu. <sup>[349]</sup>

L'apport alimentaire de fer a une variabilité intra-individuelle vraisemblablement inférieure à celle d'autres nutriments dont la teneur dans les aliments est très variable ou qui ne sont présents en grande quantité que dans certains aliments consommés irrégulièrement. La variabilité intra-individuelle est par définition plus faible chez les individus ayant une alimentation monotone, ce qui est le plus souvent le cas dans les zones rurales de la plupart des pays en voie de développement. Les facteurs saisonniers peuvent être importants dans les pays n'appartenant pas aux zones tempérées. <sup>[348]</sup>

Pour les populations ayant une alimentation répétitive (nourrissons par exemple), des méthodes d'enquêtes portant sur une courte durée (rappel diététique de 24 heures) peuvent permettre d'évaluer le niveau habituel des apports en fer <sup>[350]</sup>.

L'étude des disponibilités alimentaires par analyse des bilans alimentaires nationaux ou internationaux (INSEE, FAO, OCDE...) ne fournit pas d'informations directement utilisables sur la consommation de fer, mais des données moyennes globales qui peuvent

éclairer sur les diverses origines du fer alimentaire et la place respective des différentes sources de fer dans l'alimentation. <sup>[348]</sup>

Dans tous les cas, les résultats des enquêtes sur la consommation de fer alimentaire (en dehors des problèmes méthodologiques inhérents aux différentes méthodes d'enquête) n'ont de signification réelle que pour l'évaluation du risque de carence en fer.

#### **4.1.2. Les enquêtes sur la structure et l'état sanitaire de la population**

Les données recueillies par ce genre d'enquête renseignent sur les besoins en fer spécifiques de certains groupes d'âge, de sexe, ou dans certaines circonstances physiologiques de la vie (grossesse, lactation...). Ces informations permettent d'identifier les individus pour lesquels il est notoirement connu que sur le plan physiologique il existe un risque plus élevé de non couverture des besoins en fer, tels que les enfants en période de croissance. <sup>[348]</sup>

#### **4.1.3. Les enquêtes sur les facteurs d'environnement**

Cette approche fournit des informations sur le niveau socio-économique des populations et sur les habitudes ou pratiques susceptibles d'influencer le statut en fer. <sup>[348]</sup>

### **4.2. Méthodes d'évaluation du statut en fer**

#### **4.2.1. Les indicateurs d'évaluation de la taille des réserves en fer de l'organisme**

##### **4.2.1.1. Myélogramme**

Le myélogramme avec coloration de Perls objectivant une absence de fer dans les macrophages est la méthode diagnostique de référence de la CM. Cependant, c'est un examen relativement cher, inconfortable et qui exige une très bonne expertise technique. Il n'est donc pas réalisé en pratique clinique. <sup>[351]</sup>

##### **4.2.1.2. La ferritine sérique**

La ferritinémie est le paramètre le plus souvent dosé. Elle reflète la diminution des réserves en fer <sup>[352]</sup>. Chez les individus en bonne santé, la ferritinémie est directement proportionnelle aux réserves en fer : 1 µg/L de ferritine correspond à 8-10 mg de fer corporel ou à 120 µg de fer stocké /kg de poids corporel <sup>[353]</sup>. Les variations en fonction de l'âge reflètent les variations du stock de fer: valeurs élevées chez le nouveau né, diminution progressive pendant la première année et valeurs plus basses chez l'enfant <sup>[351]</sup>.

Sa spécificité est absolue car une hypoferritinémie est le signe exclusif d'une déplétion martiale. Sa sensibilité en revanche peut poser problème ; certaines conditions comme l'inflammation, et l'infection peuvent en effet élever sa concentration.

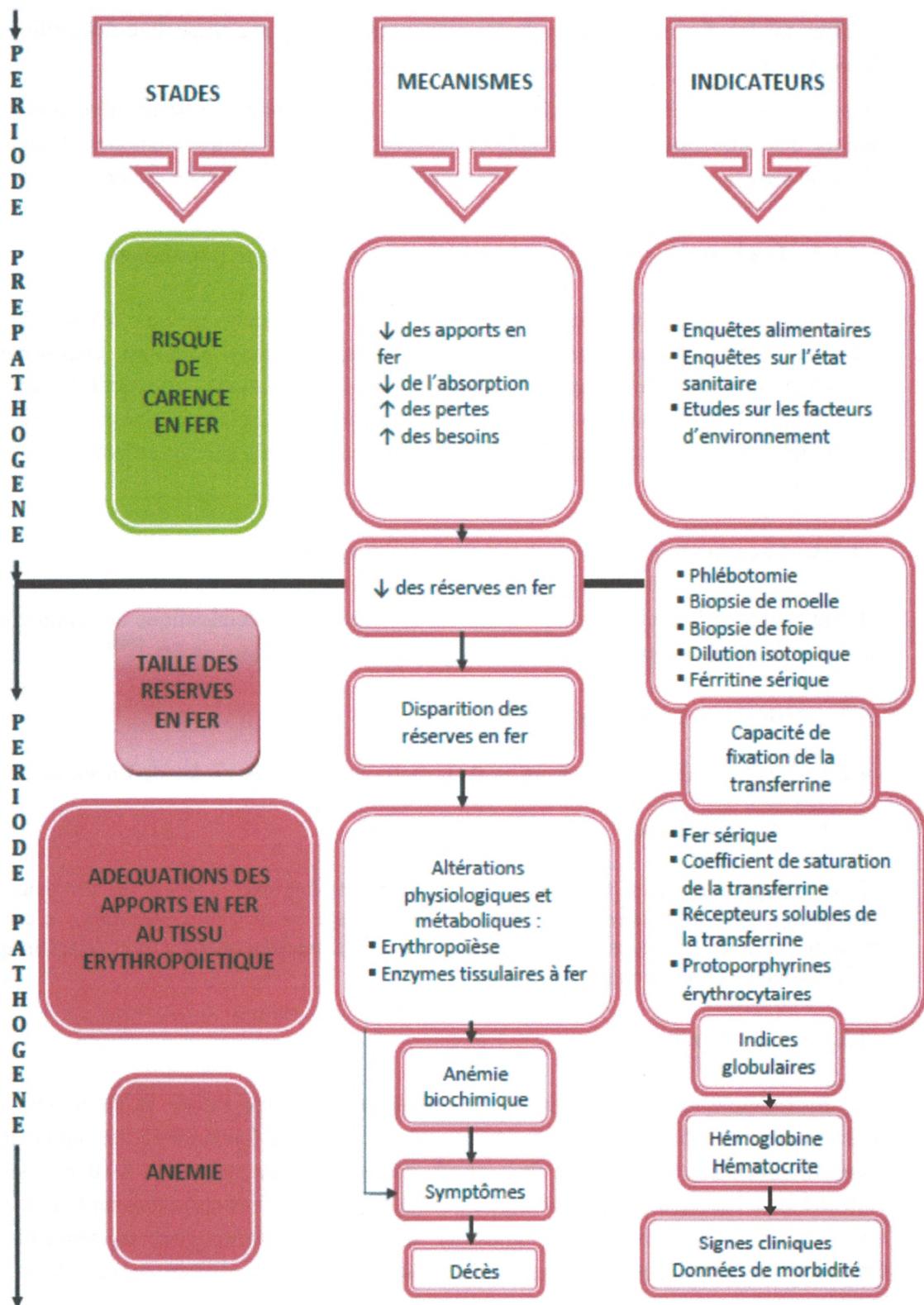


Figure 8. Histoire naturelle de la carence en fer et la place respective des différents paramètres biologiques d'appréciation du statut en fer. [348]

Ainsi, le défi diagnostique principal est de distinguer l'ACM chez des individus autrement en bonne santé, de l'anémie au cours des états inflammatoires chroniques (AIC). Les désordres inflammatoires augmentent les taux circulants de l'hepcidine. Cette dernière bloque le largage du fer des entérocytes et du système réticulo-endothélial nécessaire pour les besoins de l'érythropoïèse <sup>[354]</sup>. Cette déficience de l'érythropoïèse peut se produire en dépit du niveau adéquat des réserves en fer. La distinction entre l'AIC et l'ACM est difficile, car une ferritinémie élevée n'exclut pas une ACM en présence d'une inflammation. La C-réactive protéine (CRP) est le marqueur de l'inflammation le plus couramment employé, mais il n'existe pas de consensus sur la valeur seuil de CRP au dessus de laquelle on doit faire récuser l'utilisation de la ferritinémie pour le diagnostic de la CM. Des valeurs de la CRP comprises entre 10 et 30 mg/L ont été employées. Par ailleurs, l'élévation du taux de la CRP pendant la phase aiguë de la réponse inflammatoire est typiquement de plus courte durée que l'augmentation de la ferritinémie. Des marqueurs alternatifs, tels que l'alpha<sub>1</sub>glycoprotéine (AGP), peuvent être utilisés. En effet, si l'élévation de l'AGP au cours des infections est plus tardive que celle de la CRP, elle persiste par contre plus longtemps et pendant plusieurs semaines <sup>[351]</sup>.

Le dosage de la ferritine selon la technique ELISA, fiable et de réalisation relativement simple, représente la méthode la plus utilisée. Le dosage peut également se faire avec la même fiabilité par techniques radio-immunologiques (RIA et IRMA). Une ferritinémie inférieure à 12 µg /L (10µg /L pour certains auteurs) traduit l'épuisement des réserves chez les nourrissons âgés de 6-12 mois <sup>[355]</sup>.

#### **4.2.2. Les indicateurs traduisant l'apport de fer à la moelle osseuse**

##### **4.2.2.1. Evaluation du compartiment circulant**

###### **4.2.2.1.1. Le fer sérique (FS)**

La concentration de FS est la quantité de fer présente dans le plasma lié à sa protéine, la transferrine. Plusieurs méthodes de dosages sont utilisées. Il existe une variabilité analytique significative avec une mauvaise reproductibilité des résultats et une variabilité biologique intra-individuelle où intervient la variation circadienne. <sup>[351]</sup>

###### **4.2.2.1.2. Le coefficient de saturation de la transferrine (CST)**

Moins sensible que la ferritinémie, il traduit le degré de saturation de la la transferrine et reflète le taux de fer circulant disponible pour la synthèse de l'hème. Il est calculé par le rapport fer sérique / capacité totale de fixation de la transferrine (CTFT).

Le fer sérique présentant de larges fluctuations nyctémérales et la capacité totale de fixation de la transferrine étant influencée par les statuts protéiques et énergétiques, aucun test utilisé séparément n'est assez performant. En les utilisant ensemble pour calculer le CST, on compense en partie leurs limitations individuelles, mais celui-ci ne différencie pas entre une anémie par carence martiale ou par maladie chronique. <sup>[356]</sup>

#### **4.2.2.2. Evaluation du compartiment fonctionnel**

##### **4.2.2.2.1. Le taux des protoporphyrines érythrocytaires (PPE)**

Quand l'apport en fer devient insuffisant pour la synthèse optimale de l'hémoglobine, la formation de l'hème à partir de la protoporphyrine IX est altérée. Les globules rouges accumulent les protoporphyrines IX en excès qui restent ainsi dans la cellule pendant toute leur durée de vie et sont mesurables sous la dénomination de protoporphyrines érythrocytaires (PPE).

Le taux des PPE augmente quand le fer est indisponible pour se lier aux protoporphyrines dans les érythroblastes pour former la molécule d'hème. La mesure du PPE est plus sensible que celle du fer en circulation, et présente une bonne corrélation avec d'autres indices de la CM, en particulier la ferritine. Ce dosage peu coûteux, a un intérêt particulier en pédiatrie : puisqu'il peut se faire sur des microprélèvements, grâce à un hématofluoromètre électronique portable. Ses résultats immédiatement disponibles ne sont pas affectés par la présence d'un état inflammatoire aigu. Ils sont par contre influencés par une exposition environnementale au plomb en variant de façon inverse avec la plombémie. <sup>[357, 358]</sup>

##### **4.2.2.2.2. Dosage du récepteur soluble à la transferrine (RsTf)**

Au cours des 15 dernières années, la mesure des RsTf a été de plus en plus utilisée comme indicateur pour la détection de la carence en fer, principalement dans les contextes où l'infection et l'inflammation sont présentes. Toutefois la coexistence d'une érythropoïèse accélérée (exemples : anémie mégaloblastique, thalassémie) peut également augmenter le taux du RsTf indépendamment du statut en fer. <sup>[359]</sup>

Le RsTf est libéré dans la circulation sanguine à partir des cellules en fonction des besoins en fer. Sa concentration est anormalement élevée à la deuxième phase de la carence en fer, après que les réserves en fer se soient épuisées et que le taux d'hémoglobine est encore au dessus du seuil indicatif d'anémie. Il est donc un paramètre moins sensible que la ferritine sérique mais plus sensible que le taux d'hémoglobine. Le ratio des deux indicateurs permet le calcul des réserves en fer en mg/kg de poids corporel, similaire au résultat de la biopsie de la moelle, qui est le test de référence dans la définition de la carence en fer. <sup>[360]</sup>

Le coût de ce test est environ quatre fois plus élevé que celui de la ferritine sérique. Un autre inconvénient de cet indicateur est l'absence de standardisation des méthodes de dosage, chaque méthode (et chaque kit) ayant ses propres valeurs de références. Mais les différentes méthodes se corrélaient très bien et il est relativement facile d'obtenir les mêmes taux de prévalence quand la valeur seuil appropriée de la méthode est employée. <sup>[351]</sup>

Les techniques ELISA et turbidimétrique sont habituellement utilisées pour mesurer le RsTf. La comparaison des performances analytiques entre un dosage automatisé par méthode immunoturbidimétrique et deux kits manuels ELISA a retrouvé une bonne

corrélation ( $r > 0,8$ ). Cependant, les valeurs de RsTf par analyse immunoturbidimétrique étaient en moyenne 30% plus basses <sup>[361]</sup>. Des valeurs de références pédiatriques viennent d'être récemment publiées par Ooi *et al.* <sup>[362]</sup>.

#### 4.2.2.2.3. La concentration en hémoglobine des réticulocytes (CHR)

Les réticulocytes, ou jeunes « érythrocytes » passent dans la circulation sanguine et se transforment après seulement 1 à 2 jours en globules rouges matures. De ce fait, leur concentration en Hb (CHR) fournit une bonne mesure du fer disponible aux hématies récemment produites par la moelle.

Le dosage de la CHR réalisable par comptage automatisé sur certains automates (Bayer Diagnostics instruments, Tarrytown, NY), s'est avéré un indicateur précoce de la restriction de l'érythropoïèse par CM chez les patients recevant l'érythropoïétine <sup>[363]</sup> et est un puissant facteur prédictif de CM chez l'enfant <sup>[364, 365]</sup>. Cependant, en plus de la CM, le CHR s'abaisse au cours des  $\alpha$  et  $\beta$  thalassémies <sup>[366]</sup>.

#### 4.2.3. Les indicateurs de l'anémie

##### 4.2.3.1. Le taux d'hémoglobine (Hb) et l'hématocrite (Ht)

Les dosages de l'Hb et de l'Ht, de réalisation rapide et facile sur sang capillaire, ont été pendant longtemps les tests de dépistage les plus largement utilisés. On dispose aussi, depuis quelques années déjà, d'hémoglobinomètres portatifs dont le plus connu est l'« Hémocue » (Quest Diagnostics). Ce dernier permet de faire un dosage fiable, adaptable et économique pour les professionnels dans des environnements difficiles sur une seule goutte de sang <sup>[367]</sup>. L'hémoglobinomètre ne permet par contre pas, contrairement aux analyseurs automatiques, de calculer les indices érythrocytaires.

Les techniques de dosage de l'Hb et la mesure de l'Ht ont une faible variabilité analytique et biologique. Cependant, il existe un chevauchement dans la distribution des valeurs entre les sujets considérés comme normaux et ceux considérés comme carencés <sup>[348]</sup>. En plus, les valeurs d'Hb normales seraient plus basses chez les garçons par rapport aux filles <sup>[368]</sup>, ainsi que chez les individus de race noire <sup>[369]</sup>. Par ailleurs, les valeurs basses de l'Hb et de l'Ht sont des signes tardifs de CM d'une part et peuvent être affectés par la présence d'une infection, d'une inflammation, ou d'une affection chronique d'autre part. Au total, les dosages de l'Hb et de l'Ht ne sont donc ni sensibles ni spécifiques pour le diagnostic de la CM <sup>[356]</sup>.

##### 4.2.3.2. Le volume globulaire moyen (VGM)

Le VGM indique la taille moyenne des globules rouges. En cas de carence martiale, les globules rouges néoformés sont petits (microcytes) et le VGM est bas. Sa mesure est bien établie et largement réalisable. Il s'agit par contre d'un indicateur tardif, de sensibilité moyenne (il peut être normal en cas de carence associée en acide folique ou en vitamine

B12), et de faible spécificité (il décroît également en cas d'inflammation ou de thalassémie).<sup>[370]</sup>

#### **4.2.3.3. L'indice de distribution des globules rouges (RDW pour red cell distribution width en anglais)**

Systématiquement donné par les nouveaux appareils automatiques de numération globulaire, l'indice de distribution des globules rouges (IDR) semble posséder une excellente spécificité (97 %) et une bonne sensibilité (91 %). Il représente un index d'hétérogénéité des globules rouges. Un IDR élevé indique une différence de diamètre importante entre les globules rouges, et traduit une carence martiale surtout lorsqu'il s'associe à un VGM bas; alors qu'un IDR normal avec un VGM bas oriente vers une thalassémie.<sup>[371, 372]</sup>

#### **4.2.3.4. Le test thérapeutique**

La multiplicité des tests disponibles pour évaluer le statut martial traduit les difficultés à trouver un examen biologique ayant valeur de « gold standard » pour détecter la carence en fer du petit enfant. C'est ainsi que pour plusieurs auteurs, le moyen le plus sûr et le moins coûteux de faire le diagnostic de carence en fer reste le test thérapeutique (augmentation d'au moins 1g/dL du taux d'hémoglobine un mois après une supplémentation orale en fer : 3 mg/kg de sulfate ferreux, en une seule prise quotidienne avant le petit déjeuner).<sup>[9, 373]</sup>

#### **4.2.3.5. Les signes cliniques**

La fatigabilité, la pâleur, l'irritabilité, la baisse de l'activité ludique et le souffle systolique, sont les signes d'alerte de l'anémie les plus courants, mais ils ne sont pas toujours présents. Certains signalent également l'aspect souvent bleuté des sclérotiques dans l'ACM<sup>[374]</sup>. La présence d'une splénomégalie est rapportée dans 10 à 15% des cas<sup>[197]</sup>.

La présence des symptômes dépend du degré de l'anémie et de son mode de début. Les symptômes deviennent plus évidents quand l'Hb descend en-dessous de 7 g/dl, mais plusieurs nourrissons ne présentent que peu ou pas de symptômes avec des taux d'Hb plus bas<sup>[375]</sup>.

Une méta-analyse récente a montré que la sensibilité des signes cliniques pour diagnostiquer une anémie chez les enfants de moins de 5 ans, à différents seuils d'Hb varie largement de 29,2% à 80,9%. Toutefois, la pâleur palmaire a montré une sensibilité de 80,9% pour un taux d'Hb inférieur à 8 g/dl et la pâleur du lit de l'ongle a atteint 90,8% de spécificité pour un taux d'Hb à 7 g/dl. Les taux importants de faux positifs et de faux négatifs sont inacceptables pour que le diagnostic clinique soit considéré comme « test de dépistage » de l'anémie<sup>[376]</sup>.

### 4.3. Choix des indicateurs du statut en fer

Le choix des indicateurs de l'évaluation du statut en fer dans le cadre des enquêtes épidémiologiques dépend de ce que nous connaissons de leurs qualités intrinsèques et de leur faisabilité, mais également des caractéristiques de la population à étudier et bien sûr des objectifs de l'étude. Le tableau 6 résume les avantages et les inconvénients des principaux indicateurs biochimiques de la carence martiale chez les nourrissons.

La première considération, dans la préparation d'une étude nutritionnelle visant à évaluer la carence en fer au niveau d'une population est d'en définir les objectifs spécifiques aussi clairement et aussi précisément que possible. Cette attitude est nécessaire pour décider de l'échantillonnage, du choix des indicateurs et de l'utilisation des informations obtenues.

Les objectifs peuvent être de nature très différente : évaluer la prévalence de la carence en fer à ses différents niveaux d'intensité ou globalement, identifier des groupes à risque, évaluer d'éventuels facteurs de risque, déterminer les facteurs étiologiques en cause, apprécier la sévérité de la carence et ses conséquences en terme de santé publique, surveiller une population donnée, réaliser des protocoles expérimentaux, mesurer l'impact d'une éventuelle intervention (supplémentation en fer, enrichissement d'un aliment, ...).

Le choix des indicateurs d'évaluation du statut en fer est également fonction du type et des caractéristiques de la population à étudier. Il est indispensable de prendre en considération des variables tels l'âge, le sexe, la race, l'existence d'éventuels états pathologiques (infections, parasitoses, hémoglobinopathies...), etc. La présence de certaines conditions pathologiques est susceptible de modifier la validité de certains tests. De même, il est intéressant de disposer initialement d'informations sur la prévalence attendue et l'intensité prévisible de la carence.

Mais en dépit du nombre d'indicateurs disponibles et de la connaissance de la validité de chacun d'eux, la méthode optimale d'utilisation de ces indicateurs pour préciser le statut en fer d'une population n'est pas aisé à préciser. La première difficulté est liée à la définition même de la carence en fer. S'il est relativement aisé de préciser les différents stades correspondant à l'histoire de la carence en fer, il est plus complexe de préciser à partir de quel stade la carence en fer commence à avoir une répercussion sur la santé. <sup>[348]</sup>

#### 4.3.1. Les différents stades de la carence en fer

Trois stades de carence en fer sont classiquement décrits (cf. figure 9). <sup>[197, 348, 353]</sup>

- **Le premier stade** correspond à la déplétion en fer (CM pré-latente). Les réserves en fer sont nulles mais l'apport de fer au niveau de la moelle osseuse est suffisant pour faire face aux besoins de l'érythropoïèse. Ce stade est reconnu soit par la mise en évidence de

l'absence de fer colorable au niveau de la moelle osseuse (difficilement réalisable au niveau d'études épidémiologiques) soit par un taux de ferritine sérique  $< 12 \mu\text{g/L}$  ( $10 \mu\text{g/L}$  pour certains).

- **Le deuxième stade** correspond à la déficience de l'érythropoïèse (CM latente). La chute du taux de fer sérique et l'élévation de la capacité de fixation de la transferrine, donc la diminution du coefficient de saturation de la transferrine traduisent l'insuffisance d'apport de fer à la moelle osseuse. La restriction d'apport de fer pour la synthèse de l'hémoglobine est également responsable d'une élévation des récepteurs solubles de la transferrine et des PPE.

La déficience de l'érythropoïèse n'est pas toujours synonyme de CM. C'est le cas au cours des syndromes inflammatoires chroniques ; où, en dépit de réserves en fer normales ou même augmentées, le fer est séquestré par les macrophages et ne peut être mobilisé pour les besoins de l'érythropoïèse.

- **Le troisième stade** correspond à l'ACM, où la chute du taux d'Hb en dessous du seuil-limite de  $11\text{g/dL}$  pour les enfants âgés de 6 à 59 mois (selon l'OMS), fait reconnaître l'anémie.

A l'échelle individuelle, l'anémie est classée selon le taux d'Hb ; en légère ( $\text{Hb} < 11$  et  $\geq 9 \text{g/dL}$ ), modérée ( $\text{Hb} < 9$  et  $\geq 7 \text{g/dL}$ ), sévère ( $\text{Hb} < 7$  et  $\geq 4 \text{g/dL}$ ) ou très sévère ( $\text{Hb} < 4 \text{g/dL}$ ) <sup>[377]</sup>.

A l'échelle d'une population, l'OMS qualifie l'ampleur de la situation de l'anémie en terme de santé publique en fonction de sa prévalence comme normale ( $< 5\%$ ), légère (entre  $5,0$  et  $19,9\%$ ), modérée (entre  $20,0$  et  $39,9\%$ ), et sévère lorsque elle atteint et ou dépasse  $40\%$  <sup>[3]</sup>.

**Tableau 6.** Principaux indicateurs biologiques de la CM chez les nourrissons. [351]

	Unités	Méthodes habituellement utilisées	Seuils indiquant une CM	Commentaires
<b>Hb</b>	g/l	- Cyanméthémoglobine (Colorimétrie ou spectrophotométrie) - Azidéméthémoglobine (exp : HemoCue <sup>®</sup> )	< 11 (légère: < 11 et ≥9, modérée: <9 et ≥ 7, sévère: <7)	- Utilisée seule : faible spécificité et sensibilité - Seuil variable selon le sexe, l'éthnie et l'altitude
<b>Htc</b>	%	- Centrifugation sur tube capillaire - Cytométrie de flux (automatisé)	< 33 (légère: < 33 et ≥28, modérée: <28 et ≥ 21, sévère : <21)	Idem Hb
<b>VGM</b>	fl (10 <sup>-12</sup> )	- Calculé à partir de l'Ht et du taux de GR - Cytométrie de flux (automatisé)	< 70	- Indicateur fiable mais tardif de CM. - Taux ↓ en cas de thalassémies et/ou d'inflammation
<b>CHr</b>	g/l de réticulocytes	Cytométrie de flux (automatisé)	< 27.5	- Indicateur sensible s'abaissant dès le début du déficit de l'érythropoïèse - Valeurs faussement normales : si VGM ↑ et thalassémies
<b>Fer sérique (FS)</b>	µg/dl	Colorimétrie (échantillon recueilli sur tube non-EDTA)	< 40-50	- Variations diurnes et post prandiales - ↓ lors des inflammations chroniques
<b>CTFT</b>	µg/dl	- Analyse colorimétrique de la quantité de fer qui peut être liée à la transferrine insaturé in vitro ; - détermination à partir de la concentration de transferrine mesurée immunologiquement	> 400	Grand chevauchement entre les valeurs normales et les valeurs en cas de CM
<b>CST</b>	%	Rapport FS/ CTFT	< 15%	Idem FS
<b>PPE</b>	µmol/mol d'hème	- Spectrophotométrie de fluorescence ou par ; - Hématofluoromètre portable (AVIV <sup>®</sup> )	> 40 (sur érythrocytes lavés)	- Test de dépistage utile lors des enquêtes épidémiologiques - Les facteurs circulants tels que la bilirubine peuvent donner des valeurs faussement élevées : lavage des GR avant le dosage. - valeurs ↑ en cas de saturnisme
<b>Ferritine sérique ou plasmatique</b>	µg/l	ELISA ou immunoturbidimétrie	< 12 (< 30 en présence d'une infection)	- Test le plus utile pour évaluer le statut martial ; un taux bas chez un patient anémique est synonyme d'ACM. - Taux ↑ en cas d'inflammation aigue ou chronique, hyperthyroïdie, hépatopathies et malignité.
<b>RsTf</b>	mg/l	ELISA ou immunoturbidimétrie	Varies en fonction de la méthode utilisée.	- Non affectée par l'inflammation, mais influencé par : malaria, âge et ethnicité - ↑ également en cas d'↑ de l'érythropoïèse
<b>Réserves en fer de l'organisme</b>	mg/kg de poids corporel	Rapport RsTf/ ferritine : [log (RsTf / ferritine ratio) - 2.8229] / 0.1207	Valeurs négatives en cas de déficit tissulaire en fer *	- Ne peut pas être utilisé en cas d'inflammation. - Validé seulement chez l'adulte, mais souvent utilisé chez l'enfant.

\* En utilisant le kit RAMCOw ELISA pour RsTf.

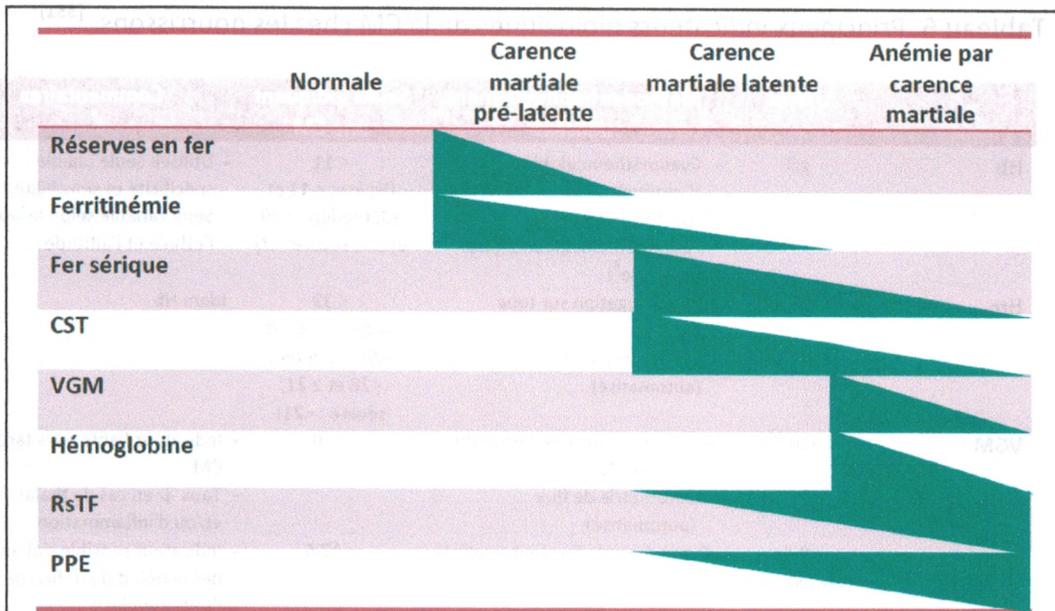


Figure 9. Place des différents paramètres biologiques d'appréciation du statut en fer en fonction du stade de la carence. [197]

#### 4.3.2. Critères de définition de la carence en fer

##### 4.3.2.1. Définition basée sur un seul critère

La méthode la plus simple et la plus classique pour définir la prévalence de la carence en fer est basée sur l'existence d'un paramètre anormal du statut en fer. L'utilisation du dosage de l'hémoglobine permet théoriquement de définir l'anémie. L'utilisation du coefficient de saturation de la transferrine ou le dosage de la protoporphyrine érythrocytaire, le stade de déficience de l'érythropoïèse et le dosage de la ferritine sérique, la déplétion des réserves en fer.

La limitation de cette approche est liée au manque de spécificité et de sensibilité de chacun des tests classiquement utilisés. En effet, Le risque de faux positifs et de faux négatifs, lié à l'absence de spécificité et à la probable superposition des distributions des valeurs correspondant aux populations «normales» et «anormales», se pose pour chacun des paramètres d'évaluation du statut en fer.

Bien que l'approche utilisant un seul critère ne permette pas de tirer de conclusions nettes, c'est celle qui a le plus souvent été utilisée pendant longtemps dans les études d'évaluation du statut en fer, notamment dans les pays en voie de développement. [348]

##### 4.3.2.2. Critères multiples

Les combinaisons d'indicateurs les plus utilisés lors des enquêtes épidémiologiques sont :

- le «modèle» VGM (utilisé lors du NHANES II), se basant sur le VGM, la saturation de la transferrine et les PPE <sup>[378]</sup> ;
- le «modèle» ferritine (utilisé lors du NHANES III), se basant sur la ferritine, la saturation de la transferrine et les PPE <sup>[379]</sup>
- le «modèle» de l'étude multicentrique Honduro-Suédoise (se basant sur la ferritine, le RsTFet les PPE) <sup>[380]</sup>.

En utilisant ces «modèles», on gagne en spécificité au dépend d'une diminution de la sensibilité, ce qui peut conduire à une sous estimation de la prévalence de la CM <sup>[381]</sup>. Quand il est possible de mesurer plusieurs indicateurs, la meilleure combinaison est habituellement représentée par l'Hb associée à la ferritine, et si la CRP est élevé au RsTF et/ou PPE <sup>[351]</sup>.

## 5. STRATEGIES DE PREVENTION DE LA CARENCE MARTIALE

### 5.1. Prévention primaire

Le but de la prévention primaire de la CM chez le nourrisson est d'assurer et de maintenir un statut adéquat en fer depuis la période périnatale et tout au long de la période de sevrage.

#### 5.1.1. Optimiser le statut martial du nouveau-né

Les interventions pour prévenir la CM chez les nourrissons doivent commencer tôt au cours de la grossesse de leur mère (en la supplémentant) et continuer à la naissance en assurant un transfert placentaire optimal du fer (par un clampage retardé du cordon). <sup>[382]</sup>

##### 5.1.1.1. Supplémentation martiale de la mère pendant la grossesse

Toutes les femmes enceintes (supplémentation universelle) devraient recevoir quotidiennement 60 mg de fer et 400 µg d'acide folique pendant la deuxième moitié de la grossesse pour prévenir l'installation d'une CM <sup>[3]</sup>. Cependant, quelques études ont rapporté une efficacité similaire en utilisant de plus petites doses de l'ordre de 30 mg par jour de fer <sup>[383, 384]</sup>.

##### 5.1.1.2. Clampage retardé du cordon ombilical

Retarder le temps de clampage du cordon ombilical après la naissance jusqu'à 2 ou 3 minutes de vie (jusqu'à l'arrêt des pulsations), permet une «redistribution» du sang entre le placenta et nouveau-né, favorisant une «transfusion placentaire» au nouveau-né de l'ordre de 35-40 mL/kg de poids corporel, ce qui représente pour un nouveau-né de 3 kg, 75 mg de fer sous forme d'hémoglobine, soit l'équivalent de 3 mois de besoins en fer <sup>[385]</sup>. Inversement, le clampage immédiat du cordon ombilical (c'est à dire, à moins de 10-15 s

après l'expulsion) prive le nouveau-né d'une partie substantielle de fer corporel à la naissance.

L'effet bénéfique du clampage retardé du cordon ombilical sur le statut martial et hématoologique du nouveau-né a été ainsi démontré tout au long des 6 premiers mois de vie <sup>[386]</sup>. Dans un essai contrôlé, la différence en taille des réserves de fer à l'âge de 6 mois, entre les nouveau-nés clampés précocement et ceux clampés tardivement, était l'équivalent de la valeur de 1,25 mois des besoins en fer <sup>[387]</sup>. Cette différence était encore plus importante parmi les nouveau-nés entamant la vie avec un statut compromis en fer, incluant les nouveau-nés de mères carencés en fer pendant la grossesse et les nouveau-nés pesant entre 2500 et 3000 grammes à la naissance.

### **5.1.2. Interventions nutritionnelles**

Trois approches sont recommandées, seule ou en combinaison l'une avec la ou les autres, pour corriger la carence martiale:

- la diversification/ modification des aliments qui a pour but d'augmenter l'apport en fer alimentaire et d'améliorer sa biodisponibilité,
- la supplémentation (fourniture de micronutriments, habituellement sous forme médicamenteuse et à doses plus élevées),
- la fortification (enrichissement en micronutriments des aliments). <sup>[17, 388]</sup>

#### **5.1.2.1. Favoriser les pratiques d'alimentation saines**

##### **5.1.2.1.1. Avant l'âge de 6 mois**

→ Promotion de l'allaitement maternel exclusif

L'allaitement maternel est l'aliment idéal pour la nutrition des nourrissons pour beaucoup de raisons bien documentées, y compris la prévention de la CM. Le lait maternel contient peu de fer, mais ce dernier existe sous une forme fortement biodisponible <sup>[385]</sup>. L'introduction d'autres aliments liquides ou solides pendant les 6 premiers mois de vie peut interférer avec l'absorption du fer présent dans le lait maternel <sup>[389]</sup>.

→ Évitement du lait de vache

L'introduction du lait de vache (nature ou industriel non enrichi en fer) pendant la première année de vie est le plus grand facteur de risque diététique de développement de la CM et de l'ACM <sup>[19, 390, 391]</sup>. Le lait de la vache est en effet pauvre en fer et son fer est mal absorbé ; il diminue en outre l'absorption du fer provenant d'autres sources diététiques <sup>[392]</sup>. Par conséquent, l'évitement strict du lait de vache durant les 12 premiers mois de vie est essentiel pour prévenir l'installation d'une ACM.

En l'absence d'allaitement maternel, il ne faut donc utiliser que les formules infantiles enrichies en fer.

#### **5.1.2.1.2. Après l'âge de 6 mois : diversification/modification diététique**

L'allaitement maternel exclusif après quatre à six mois met les nourrissons en danger de CM si des aliments de compléments riches en fer ne leur sont pas fournis. Pour cela, un supplément diététique de fer qui fournit 1 mg/kg/jour de fer élémentaire est recommandée pour les nourrissons à partir de l'âge de 4<sup>[52, 157, 393]</sup> à 6 mois<sup>[9, 19]</sup>.

La diversification/modification diététique est théoriquement la méthode idéale, mais elle a des limitations pratiques significatives. Il est en effet difficile de changer les préférences diététiques d'une part, et les aliments riches en fer fortement biodisponibles, tels que la viande, sont chers d'autre part<sup>[160, 161, 394]</sup>.

#### **5.1.2.2. La supplémentation en fer**

Constitue la stratégie la plus utilisée pour prévenir la carence martiale dans les pays en développement, ce qui restera probablement le cas, tant que des changements substantiels dans les habitudes alimentaires (diversification/ modification des aliments) de populations entières, n'auront pas encore été réalisés, ou qu'un programme de fortification ne sera pas mis en place.

C'est la solution de choix lorsque l'on cherche à atteindre les groupes à risque (femmes enceintes, jeunes enfants) dont le déficit en fer demande à être corrigé rapidement, mais elle suppose l'existence de structures de distribution et d'une logistique d'approvisionnement adéquates<sup>[395]</sup>.

La supplémentation bien suivie est efficace et rentable, quand elle est utilisée sur des périodes courtes - par exemple pendant la grossesse ou chez les nourrissons -, mais le manque de compliance est une limitation importante à l'efficacité de ces programmes.<sup>[396]</sup>

La faible compliance de la supplémentation médicamenteuse est en partie en relation avec les effets indésirables qui peuvent survenir et qui sont doses-dépendants (coloration noires des selles, coloration des dents, inconfort gastrique, nausées, diarrhée, ou constipation). Pour améliorer la compliance, plusieurs essais utilisant une supplémentation hebdomadaire versus prise quotidienne classique de fer ont été effectués et ont conclu à son efficacité.<sup>[397, 398]</sup>

Le fer médicamenteux, pour être réellement efficace, doit avoir une biodisponibilité optimale, ce qui justifie l'utilisation préférentielle des sels ferreux mieux absorbés que les sels ferriques. Il faut cependant signaler que les sirops et les préparations liquides à usage pédiatrique sont d'un coût plus élevé et sont moins stables après ouverture du flacon que les présentations en comprimés<sup>[153]</sup>. Les sels les plus couramment utilisés aujourd'hui sont le sulfate, le fumarate et le gluconate ferreux.

On dispose également depuis quelques années en Algérie (cf. tableau 7) de préparations à base d'hydroxyde ferrique polymaltose. Cette forme de fer moins bien absorbée que le sulfate de fer (qui constitue la référence)<sup>[399]</sup>, a l'avantage d'avoir une meilleure tolérance en général et digestive en particulier, d'après une méta-analyse récente. Cependant, les enfants sont minoritairement représentés dans les études comprises dans cette méta-analyse<sup>[400]</sup>.

Les recommandations internationales de supplémentation actuellement en vigueur dans les zones exemptes de paludisme sont celles éditées en 1998 par le Groupe Consultatif International de l'Anémie Nutritionnelle (INACG) et adoptées également par l'OMS et l'UNICEF (cf. tableau 7). Ces directives couvrent tous les groupes d'âge et ont inclus les nourrissons et les adolescents pour la première fois. Elles stipulent que dans les régions où les aliments de compléments enrichis en fer ne sont pas largement et régulièrement consommés par les nourrissons, ces derniers devraient recevoir des suppléments de fer pendant la première année de la vie. Si la prévalence de l'anémie chez les nourrissons (6-24 mois) est égale ou dépasse 40%, la supplémentation devrait continuer au cours de la deuxième année de la vie. Les petits poids de naissances doivent recevoir quant à eux une dose quotidienne de 2 mg de fer/kg de poids, dès l'âge de 2 mois et jusqu'à l'âge de 23 mois (supplémentation universelle).<sup>[401]</sup>

La publication des résultats globaux de l'étude menée par l'OMS à Zanzibar<sup>[283]</sup>, zone d'endémie à *Plasmodium falciparum*, qui avait pour objectif de déterminer l'impact sur la morbi-mortalité d'une supplémentation en fer et en acide folique chez des enfants d'âge préscolaire, a fait reconsidérer les recommandations du groupe consultatif de la prévention et du contrôle de la CM de l'OMS en zones d'endémie palustre. L'analyse des résultats de cette étude avait mis en évidence une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les enfants supplémentés en fer (résultats non retrouvés à l'analyse de la sous-population des enfants carencés en fer avant la supplémentation). Aussi, l'OMS recommande-t-elle de ne pas donner de supplémentation martiale universelle ou de préparations ferrugineuses (utilisées pour l'enrichissement à domicile des compléments alimentaires) dans les régions d'endémie palustre, en l'absence de dépistage de la CM<sup>[401]</sup>. De plus, il ne faut pas administrer de suppléments d'acide folique afin d'éviter l'interférence potentielle de l'acide folique avec l'action antifolique des médicaments antimalariques<sup>[402]</sup>.

En Algérie la supplémentation systématique en fer (cf. tableau 7) d'après les recommandations du comité national de nutrition datant de 1997<sup>[18]</sup> concernent : les nouveau-nés de petits poids de naissance, les prématurés, les dysmatures (?), les jumeaux et les nourrissons âgés de moins de 6 mois ayant une mauvaise diététique (?) et/ou vivant dans de mauvaises conditions socio-économiques. La posologie recommandée est de 2 mg/kg/jour, de 1 à 6 mois d'âge.

Par ailleurs chez les prématurés, l'initiation de la supplémentation martiale à 2 semaines (plutôt qu'à 2 mois, comme recommandé par l'OMS et l'AAP), pratiquée actuellement par la plupart des équipes de néonatalogie serait une stratégie plus effective dans la prévention de la CM<sup>[403]</sup>. Les doses recommandées par l'AAP (cf. tableau 7) sont de 2 mg/kg/jour chez les prématurés et de 4 mg/kg chez les prématurissimes<sup>[404]</sup>. Les nouveau-nés

recevant de l'érythropoïétine recombinante doivent recevoir quant à eux, au moins 6 mg/kg/jour<sup>[119]</sup>.

**Tableau 7.** Schémas de supplémentation en fer chez les nourrissons selon différentes recommandations.<sup>[18, 40, 404]</sup>

Organisation/Pays	Catégorie concernée	Dose journalière	Durée
INACG/ WHO/ UNICEF	PNN normal	12.5 mg de fer ** + 50 µg d'acide folique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prévalence de l'anémie &lt; 40%* → 6–12 mois</li> <li>▪ Prévalence de l'anémie ≥ 40%* → 6–24 mois</li> </ul>
	PNN < 2500 g	12.5 mg de fer ** + 50 µg d'acide folique	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prévalence de l'anémie &lt; 40%* → 6–24 mois</li> <li>▪ Prévalence de l'anémie ≥ 40%* → 2–24 mois</li> </ul>
AAP/USA	Prématurés allaités au sein ou recevant une formule pour prématurés ***.	2 mg/kg (à partir de 1 mois)	Jusqu'à ce qu'il soit reçu une formule enrichie en fer ou qu'i commence à manger des aliments de compléments qui fournissent 2 mg/kg/j de fer.
	Nourrissons âgés de 4 mois révolus sous allaitement maternel exclusif ou mixte (lait maternel majoritaire).	1 mg/kg (à partir de 4 mois)	Jusqu'à ce qu'ils reçoivent des aliments de compléments riches en fer (incluant les céréales infantiles)
Comité National de Nutrition/ Algérie	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ PPN, prématurés, dysmatures et jumeaux</li> <li>▪ Nourrissons âgés de moins de 6 mois ayant une mauvaise diététique et/ou vivant dans de mauvaises conditions socio-économiques</li> </ul>	2 mg/kg/jour	1- 6 mois

\*Si la prévalence de l'anémie n'est pas connue, considérer qu'elle est semblable à celle des femmes enceintes dans la même population.

\*\*La posologie du fer est de l'ordre de 2 mg/kg/j.

\*\*\*Une exception à cette pratique est représentée par les prématurés qui ont reçu plusieurs transfusions de concentrés de globules rouges.

### **5.1.2.3. La fortification**

La fortification en fer est probablement la solution de prévention de la CM la plus pratique, la plus durable, et la plus rentable à long terme, à l'échelle d'un pays. <sup>[405-407]</sup>

La rentabilité globale de la fortification en fer a été estimée à \$66-70 par année de vie perdue ajustée sur le handicap évitée (DALY : "Disability Adjusted Life Years") <sup>[407]</sup>. Au Maroc, le coût estimé du programme national de fortification alimentaire (fer, vitamine A, vitamine D et iode), n'est seulement que de 0,3 % du PIB, alors que la carence en fer représente à elle seule une perte de plus de 2 milliards de dirhams chaque année <sup>[408]</sup>.

Le succès de la fortification en fer dépend de la biodisponibilité du sel de fer employé, des effets facilitateur ou inhibiteur sur l'absorption des repas avec lesquels il est associé et du niveau de la supplémentation et de l'aliment «véhicule» utilisé. <sup>[409-410]</sup>

L'OMS identifie plusieurs catégories de fortification. <sup>[409]</sup>

#### **5.1.2.3.1. La fortification de masse (universelle)**

Elle consiste en l'addition de micronutriments aux nourritures consommées par toute ou la majeure partie d'une population. Elle est souhaitable dans les pays dans lesquels plusieurs groupes de populations sont en danger de carence martiale. Elle ne peut se faire naturellement que sous l'égide des gouvernements.

La fortification de masse est applicable dans les populations qui consomment régulièrement un ou plusieurs aliments « véhicules » auxquels du fer peut être ajouté.

La fortification des aliments en fer est plus difficile à réaliser qu'avec d'autres micronutriments, tels que l'iode dans le sel et la vitamine A dans l'huile de cuisine. Le choix de la source de fer pose des problèmes difficiles <sup>[411]</sup>, car si les sels existant sur le marché sont nombreux (sulfate, fumarate, gluconate, saccharate, lactate, pyrophosphate, poudre de fer élémentaire), peu d'entre eux répondent aux deux conditions que l'on est en droit d'attendre de ces composés, à savoir une bonne biodisponibilité et, simultanément, une absence de réactivité avec l'aliment-véhicule. Or, les sels de fer les mieux assimilés, tel le sulfate de fer, entraînent rapidement au contact de l'aliment des phénomènes d'oxydation qui modifient la couleur et la qualité organoleptique des produits (rancissement). A l'inverse, les sources de fer inertes vis-à-vis des aliments tels que la poudre de fer élémentaire, sont très peu biodisponibles donc peu efficaces <sup>[412]</sup>. Le choix du composé résulte donc d'un compromis entre une réactivité minimale avec l'aliment et une biodisponibilité maximale <sup>[410]</sup>.

Les poudres de céréales permettent l'incorporation efficace et économique des micronutriments, y compris le fer, parce qu'elles peuvent être traitées en grande quantité, par des opérations de meulage continues <sup>[413]</sup>.

La farine de blé est la céréale la plus utilisée comme « véhicule » pour la fortification de masse, mais de nombreux pays – particulièrement en Amérique centrale et en Amérique du sud – ont également des programmes de fortification de la farine de maïs <sup>[414, 415]</sup>.

La farine de blé a été enrichie au Canada, au Royaume-Uni et aux Etats-Unis depuis les années 40, avec un impact positif sur le statut martial. Des programmes nationaux de fortification ont été également mis en place au Danemark jusqu'en 1987 et en Suède jusqu'en 1994. <sup>[410, 415]</sup>

La fortification de masse a par la suite été adoptée par les pays en voie de développement où des programmes nationaux sont en application ces dernières années. Bons nombres de ces pays ont même établi maintenant des normes ou des directives de fortification. <sup>[410]</sup>

D'autres véhicules sont actuellement également utilisés :

- L'amélioration du statut en fer a été ainsi démontrée dans de larges études sur terrain utilisant l'acide éthylène-diamine-tétra-acétique de fer de sodium (NaFeEDTA) dans cinq pays en voie de développement. De la sauce de poissons a été enrichie en Thaïlande et au Vietnam, du sucre au Guatemala, de la poudre de cari en Afrique du Sud, de la sauce de soja en Chine et de la farine de blé au Maroc. <sup>[416-419]</sup>

Dans la farine de blé, le NaFeEDTA n'entraîne aucune modification organoleptique après une période de stockage de deux années <sup>[421]</sup>. En outre, il est stable à la chaleur, en particulier lors de la cuisson du pain. Son excellente biodisponibilité s'explique par le fait que, dans l'estomac en pH acide, l'EDTA protège le fer des phytates, alors que dans l'intestin en pH alcalin, l'EDTA relargue le fer au site d'absorption. Mais, son coût est deux fois plus élevé que celui du sulfate de fer <sup>[421]</sup>.

- Deux essais récents au Maroc démontrent que le sel est aussi un véhicule potentiellement efficace pour la livraison de l'iode et du fer. Dans le premier, des familles ont été approvisionnées en sel enrichi avec de l'iode et du sulfate ferreux encapsulé (1 mg de fer/g de sel). La prévalence de l'anémie ferriprive a diminué de 35 à 8% chez les enfants âgés de 6 à 15 ans choisis comme groupe cible pour surveiller l'impact de la fortification. Leur consommation quotidienne moyenne de sel était comprise entre 7 et 12 g/jour soit une consommation de fer de fortification de 7 à 12 mg/jour. <sup>[422]</sup>

#### **5.1.2.3.2. La fortification en « libre marché » (volontaire)**

Cette initiative des industriels de l'agro-alimentaire a pour but d'améliorer la santé publique, mais aussi la rentabilité de produit.

La fortification en « marché libre » de plusieurs aliments, en particulier les céréales de petit déjeuner, est largement pratiquée, principalement dans les pays industrialisés. Elle est par contre trop onéreuse pour qu'elle puisse être appliquée à large échelle dans les pays en développement. <sup>[406]</sup>

#### **5.1.2.3.3. La fortification ciblée**

Il s'agit d'une fortification spécifique des aliments consommés par les groupes à haut risque. Elle vise habituellement à fournir un supplément de fer pour les nourrissons, les enfants en bas âge ou les personnes déplacées.

La fortification ciblée avec de faibles doses de fer se rapproche plus de la physiologie que la supplémentation et représenterait l'intervention la plus saine <sup>[401, 406]</sup>. La fortification en fer du lait ou des céréales n'augmente pas la morbidité infectieuse chez les nourrissons âgés de moins de 18 mois <sup>[275]</sup>. Ainsi, Singhal *et al.* n'ont pas identifié d'effets adverses sur la santé chez des nourrissons consommant une formule enrichie en fer (12 mg/L), même lorsqu'elle est utilisée dans des populations avec une incidence faible de CM <sup>[423]</sup>. Par ailleurs, l'analyse de quatre études menées chez des nourrissons recevant des aliments enrichis en fer, n'a pas retrouvé d'effets indésirables évidents. Plus encore, ces nourrissons étaient significativement mieux protégés contre le développement des infections respiratoires (RR : 0,92, IC à 95% : 0,86 - 0,98, p = 0,02) <sup>[284]</sup>.

La quantité optimale de fer dans les formules infantiles est discutée. Les niveaux recommandés d'enrichissement des formules infantiles en Europe sont de 0,3 à 1,3 mg/100 kcal pour les préparations pour nourrissons et 0,6 à 2 mg/100 kcal correspondant à 4,2 à 14 mg/L pour les préparations de suite <sup>[424]</sup>. Ils sont en pratique souvent inférieurs à ceux des USA (10 à 12 mg/L) <sup>[425]</sup>. Cette prudence des européens, vient d'être légitimée par les résultats inattendus du suivi d'une cohorte d'enfants chiliens <sup>[426]</sup>, communiqués par Betsy LOZOFF au congrès des sociétés américaines de pédiatrie de 2008 à Honolulu. Dans cette étude, menée chez des nourrissons non carencés en fer pendant leur première année vie, l'utilisation d'une formule hautement enrichie en fer (12 mg/L de sulfate ferreux) versus une formule à faible contenu en fer (2.3 mg/L de sulfate ferreux) pendant 1 année après l'âge de 6 mois est associée à des scores significativement inférieurs sur la mémorisation spatiale, l'intégration oculomotrice et un Q.I significativement plus bas à l'âge de 10 ans <sup>[427]</sup>.

Les formules infantiles et les céréales enrichies sont données de façon quasi généralisée aux enfants en bas âge en Amérique du Nord et en Europe <sup>[428]</sup>.

Aux Etats-Unis elles sont mises à la disposition des enfants par le programme spécial de nutrition pour les femmes, les nourrissons et les enfants (WIC) en vigueur depuis 1974 <sup>[77]</sup>. Le succès de ce programme a été tel qu'en 1999 –2000 les données du NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) ne rapportent que 2% d'anémie ferriprive chez les nourrissons américains <sup>[429]</sup>.

Dans les pays en développement l'exemple le plus convaincant de l'avantage de la fortification ciblée comme stratégie nationale vient du Chili, où le ministère de la santé a institué un programme dans lequel tous les enfants âgés de moins de 18 mois reçoivent 2 kilogrammes par mois de lait de vache en poudre. Le lait en poudre est enrichi avec du sulfate ferreux (10 mg Fe/100 g) et de l'acide ascorbique (70 mg/100 g) en plus d'autres micronutriments. Cette intervention nutritionnelle a eu comme conséquence une diminution de la prévalence de l'anémie de 27,3 à 8,8%. <sup>[430]</sup>

En Algérie toutes les formules (pour nourrissons et de suite) <sup>[424]</sup> et toutes les céréales infantiles commercialisées sont enrichies en fer selon les normes européennes actuellement en vigueur <sup>[431]</sup>. On dispose également sur le marché de formules dites de croissance destinées aux enfants âgés de 10 mois à 3 ans, également enrichies en fer.

Ces laits de croissance contiennent environ 10 mg/L de fer (soit 20 fois plus que dans le lait de vache). L'ingestion de 500 ml/jour (apport recommandé) est donc à même d'apporter 5 mg/jour de fer, c'est-à-dire de couvrir environ la moitié des besoins. Cet apport en fer est la raison essentielle de leur utilisation, puisque la CM est actuellement la seule grande carence persistante dans les pays développés, où ils ont d'abord été commercialisés. Ils contiennent entre 2,2 et 3 g/dL de protides, c'est-à-dire une valeur intermédiaire entre celle des laits de suite et celle du lait de vache. Ils permettent donc de réduire au moins partiellement l'excès de protides qui guette l'enfant (principalement dans les pays développés et les pays en en transition nutritionnelle) à cet âge, notamment s'il absorbe beaucoup de dérivés laitiers. <sup>[432]</sup>

#### 5.1.2.3.4. La biofortification

En raison des difficultés inhérentes à l'enrichissement en fer des aliments, les modifications génétiques pourrait s'avérer être la manière la plus effective d'avoir une quantité appréciable de fer absorbable dans les aliments d'origine végétale <sup>[433, 434]</sup>.

- La teneur du riz en fer peut être augmentée de deux à trois fois par l'introduction du gène de la ferritine provenant de la graine de soja <sup>[435]</sup> ou de *Phaseolus vulgaris* (haricot commun) <sup>[436]</sup>.

- L'accrétion en fer à partir des sols pourrait être augmentée par l'introduction d'un gène de la réductase ferrique au niveau des racines des plantes <sup>[436]</sup>.

- Pour faire abaisser la teneur en acide phytique du riz, Lucca *et al.* <sup>[436]</sup> ont introduit une phytase d'*Aspergillus fumigatus* qui a été développée pour résister à la transformation des produits alimentaires. Bien que l'activité de cette phytase ait augmenté de sept fois, elle s'est avérée instable et a été détruite par la cuisson du riz.

De façon générale, ces études suggèrent que le contenu en fer des principaux aliments pourrait être augmenté par la sélection des plantes, leur modification génétique, ou toutes les deux à la fois.

#### 5.1.2.3.5. La fortification « domestique » ou de communauté

C'est une approche innovatrice récente, actuellement en essai dans plusieurs pays en voie de développement. Elle consiste en la fortification à domicile des aliments complémentaires de l'enfant par des suppléments de micronutriments ajoutés au repas de l'enfant juste avant la consommation. <sup>[438, 439]</sup>

En 2003 Davidsson a proposé l'exploration de nouvelles méthodes telles que la fortification des aliments complémentaires à domicile <sup>[440]</sup>. L'emploi des « Sprinkles » permet une telle approche <sup>[441]</sup>. Dans les « Sprinkles », le fer est encapsulé dans un lipide hydrogéné à base de soja, dans le but d'éviter toute interaction avec les aliments et donc toute modification de couleur, de goût ou de texture. Les « Sprinkles » sont conditionnés dans des sachets monodose qu'il faut saupoudrer une fois par jour sur les aliments du

nourrisson sevré, immédiatement avant les repas. Chaque sachet contient en outre une substance de remplissage, de la maltodextrine, ce qui ajoute de la texture aux micronutriments et facilite la manipulation.

Les « Sprinkles » offrent plusieurs avantages : (1) d'autres micronutriments essentiels tels que les vitamines A, C, et D, l'acide folique, l'iode ou le zinc peuvent être ajoutés aux sachets ; (2) les sachets sont légers et donc facile à conserver, à transporter et à distribuer ; (3) les sachets sont faciles à produire, leur coût de production est relativement faible (0,02- 0,03 dollars US, suivant le volume de production) et leur utilisation est simple, à la portée des personnes illettrées et enfin (4) un surdosage est peu probable. En outre, l'emploi de « Sprinkles » n'exige aucune modification des habitudes alimentaires. De plus, les « Sprinkles » peuvent fournir à chaque enfant la dose journalière de micronutriments, indépendamment de la quantité d'aliments complémentaires consommés. <sup>[441]</sup>

Des études récentes ont permis de démontrer l'innocuité et l'efficacité des Sprinkles dans le traitement et la prévention de l'anémie par carence martiale. <sup>[442-444]</sup>

### **5.1.3. Autres interventions complémentaires de santé publique**

La prévention de la CM doit s'intégrer dans des programmes de santé publique plus larges, destinés au même groupe cible de la population <sup>[445]</sup>, sur le concept préconisé par l'OMS de prise en charge intégrée des maladies de l'enfant <sup>[446]</sup> (cf. tableau 8).

Pour un maximum d'efficacité, des liens doivent s'établir avec d'autres programmes comme les soins de santé primaires, la vaccination, le contrôle des infections parasitaires, la santé environnementale, et la prévention de la carence en autres micronutriments (vitamine A, zinc). <sup>[3, 445]</sup>

L'étude de Diouf au Sénégal a permis de démontrer qu'une stratégie intégrant différentes interventions (lutte contre la carence en fer, l'avitaminose A et les parasitoses intestinales), est faisable et bénéfique. <sup>[447]</sup>

**Tableau 8.** Prévention de la carence martiale chez les enfants en bas âge : quoi, quand, et comment.

Quand (période d'intervention)	Quoi (pratiques recommandées)	Comment (spécifique) pour chaque période d'intervention	Comment (générale) pour toute les périodes d'interventions
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> <li>Supplémentation médicamenteuse en fer</li> <li>Déparasitage (2 et 3 trimestres)</li> <li>Aliments riches en fer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Améliorer la distribution des suppléments en fer et des médicaments anti parasitaires.</li> <li>Conseils sur l'importance de la supplémentation en fer et des effets secondaires possibles</li> <li>Promouvoir la prise des aliments de source animale et ou enrichies en fer</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortification des principaux aliments avec une forme de fer bio disponible (pour améliorer le statut martial maternel)</li> <li>Développez du matériel de sensibilisation incluant les informations sur les pratiques recommandées et leurs bases scientifiques, et pourquoi la prévention de la CM chez les jeunes enfants est si importante</li> <li>Réviser et mettre à jour les normes et les protocoles nationaux et professionnels</li> <li>Intégrez les recommandations avec les protocoles de réanimation de la mère et du nouveau-né en salle de naissance, et ceux de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant, etc.</li> <li>Mettez à jour l'information dans les manuels médicaux, paramédicaux, des sages femmes et de nutrition</li> </ul>
Naissance	Clampage retardé du cordon (jusqu'à l'arrêt des pulsations, 2 min)	Coordonner avec les services de santé maternelle pour assurer l'implémentation du clampage retardé du cordon dans les protocoles de prise en charge active du travail en salle de naissance.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intégrez les recommandations avec les protocoles de réanimation de la mère et du nouveau-né en salle de naissance, et ceux de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfant, etc.</li> </ul>
Période post-natale immédiate	Contact peau à peau pour faciliter l'initiation précoce de l'allaitement maternel	<ul style="list-style-type: none"> <li>Étendre l'implémentation de l'initiative hôpitaux amis des bébés</li> <li>Réorganiser les unités de suite de couches pour faciliter le contact mère-enfant immédiat et continue</li> <li>Retarder la pesée et le bain pour 1 h</li> <li>Assister la mère si besoin, lors de la première tétée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mettez à jour l'information dans les manuels médicaux, paramédicaux, des sages femmes et de nutrition</li> </ul>
Naissance – 6 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>Allaitement maternel exclusif (éviter les liquides et ou les aliments qui pourraient provoquer des saignements digestifs microscopiques).</li> <li>Supplémentation martiale des petits poids de naissance</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Visite à domicile pendant la première semaine, si possible, pour s'enquérir des préoccupations et des problèmes éventuels</li> <li>Conseils sur les bénéfices de l'allaitement maternel exclusif</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Développez (en se basant sur la recherche formatrice et la théorie du changement des comportements) et conduire des ateliers de formation sur les pratiques recommandées, au sein des services.</li> <li>Inclure des sessions sur les pratiques recommandées lors des conférences professionnelles</li> <li>Publier des articles sur l'importance des pratiques recommandées dans les journaux et les magazines féminins</li> </ul>
6–24 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aliments de complément riches en fer</li> <li>Suppléments de micronutriments (exp: fer médicamenteux, sachets de micronutriments, aliments de complément enrichis, suppléments nutritionnels à base de lipides)</li> <li>Déparasitage</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Promouvoir la prise des aliments de source animale et ou enrichies en fer</li> <li>Améliorer la distribution des suppléments de fer médicamenteux et des médicaments anti parasitaires</li> <li>Programmes sociaux pour rendre disponible les aliments de compléments enrichis, les suppléments alimentaires fortifiés, et les micronutriments en poudre</li> <li>Marketing social des aliments de compléments enrichis, des suppléments alimentaires fortifiés, et des micronutriments</li> </ul>	

## **5.2. Prévention secondaire : dépister et traiter**

Le dépistage est une forme de prévention secondaire, permettant de détecter et de traiter précocement l'ACM.

### **5.2.1. Dépistage**

Les recommandations concernant le dépistage de l'anémie chez le petit enfant varient selon les pays et selon les études.

L'AAP recommande un dépistage de l'ACM à l'âge d'un an <sup>[404]</sup>. Cependant, les arguments en faveur de l'effet bénéfique en termes de santé publique du dépistage des enfants asymptomatiques sont discutables <sup>[448, 449]</sup>.

Le dosage de l'Hb est un outil de dépistage peu coûteux, largement disponible, sensible, mais peu spécifique d'une ACM. Il peut être réalisé sur sang capillaire (cf. supra) ou être remplacé par un dosage de l'hématocrite.

Un rapport récent de l'U.S. Preventive Services Task Force aux États-Unis a été incapable de déterminer la balance entre les bénéfices et les risques (résultats faussement positifs, anxiété des parents et coût) du dépistage systématique de l'ACM chez les nourrissons asymptomatiques âgés 6 à 12 mois <sup>[450]</sup>.

L'institut de médecine et le CDC recommandent un dépistage sanguin ciblé de l'ACM chez les nourrissons préalablement identifiés à risque par l'anamnèse et l'histoire diététique <sup>[451]</sup>.

Cependant, chez les enfants âgés de 9 à 30 mois de bas statut socio-économique, l'anamnèse et l'histoire diététique pourraient ne pas prévoir l'ACM ou la CM <sup>[452]</sup>. Une étude rétrospective de cohorte récente a démontré que, bien que fortement recommandées, les pratiques de dépistage de l'ACM en vigueur ont des imperfections significatives, principalement en raison des stratégies de suivi insatisfaisantes <sup>[453]</sup>.

En Algérie, le comité national de nutrition recommande un «dépistage» sanguin (dosage de l'Ht) chez tous les nourrissons âgés de 6 mois et plus, se présentant pour tout motif de consultation et chez qui l'examen physique retrouve une pâleur (franche ou suspecte) associé à la présence d'au moins un facteur favorisant la CM à l'interrogatoire <sup>[18]</sup>. L'efficacité, l'effcience et l'impact de ce «dépistage orienté» n'ont pas été évalués.

## 5.2.2. Traitement

Il repose le plus souvent sur le traitement oral.

### 5.2.2.1. Traitement par voie orale

Plusieurs préparations orales de fer sont disponibles pour le traitement de la CM (cf. tableau 9). Les sels ferreux (sulfate, fumarate, gluconate) sont tous efficaces et habituellement bien tolérés. Le fer élémentaire doit être prescrit à raison de 3 mg/kg/jour<sup>[9]</sup>, en deux doses ou en mono prise matinale avant le petit déjeuner.

Les effets secondaires digestifs (nausée, colique, diarrhée, constipation), parfois liés à ce traitement, peuvent être réduits en administrant le traitement au cours des repas, bien que l'absorption soit alors réduite<sup>[375]</sup>. Les parents doivent être informés de la possibilité de survenue de ces effets secondaires, de même que de la coloration noirâtre des selles et exceptionnellement des dents et surtout du besoin de garder les médicaments à base de fer hors de portée des enfants, en raison du risque important d'intoxication par le fer, responsable de 30% des intoxications médicamenteuses mortelles chez l'enfant entre 1983 et 1990 aux Etats unis<sup>[454]</sup>.

Le complexe hydroxyde de fer (III) - polymaltose est associé à une moindre incidence des événements indésirables gastro-intestinaux et fournit du fer significativement biodisponible<sup>[455]</sup>. L'adjonction de vitamine C augmente le coefficient d'absorption du fer, mais ce dernier est déjà très significativement augmenté du fait même de la carence<sup>[456]</sup>.

Les doses de fer plus importantes (4 à 6 mg/kg/jour) n'accélèrent pas la récupération, mais provoquent plus d'effets défavorables.

L'absorption du fer administré par voie orale dépend de la dose, de la taille des réserves en fer, du moment des prises par rapport aux repas, et s'ils sont pris seuls ou comme faisant partie d'un supplément vitamine-minéral<sup>[457]</sup>.

En général, l'absorption est inversement proportionnelle aux réserves du métal. Le fer est deux fois mieux absorbé quand il est administré entre les repas, il en est de même quand il est pris avec de l'eau ou du jus, plutôt qu'avec du café, du thé ou du lait<sup>[458]</sup>.

La réponse à la thérapie martiale évolue de la manière suivante<sup>[459]</sup>:

- 12 - 24 heures : Substitution des enzymes intracellulaires qui contiennent du fer entraînant une amélioration subjective avec moins d'irritabilité et un meilleur appétit.
- 36 - 48 heures : Réponse initiale de la moelle osseuse avec hyperplasie érythroïde.
- 48 - 72 heures : Réticulocytose (maximale entre 5 - 7 jours).
- 4 - 30 jours : Augmentation de la concentration en Hb.
- 1 - 3 mois : Remplissage des réserves.

L'ampleur de la réticulocytose est inversement proportionnelle à la gravité de l'anémie [459] ; après la réticulocytose, la concentration en Hb commence à augmenter (autour de 0,5-1g/dL/semaine), et ce, de manière indépendante de la sévérité de l'anémie, pour se normaliser habituellement entre 6 et 8 semaines. Une fois l'anémie corrigée, il est essentiel de continuer avec les mêmes doses pendant un minimum de 3 mois pour la reconstitution des stocks.

En pratique, les enfants sont revus 1 à 2 semaines après l'instauration du traitement. Le plus souvent, il est inutile de vérifier la réponse réticulocytaire. Un dosage de l'Hb après 1 mois de traitement est largement suffisant pour confirmer le diagnostic (en objectivant une élévation de l'Hb d'au moins 1 g/dL de son taux base) et la compliance au traitement. Dans le meilleur des cas, tous les patients (surtout ceux présentant des formes sévères d'ACM) devraient être contrôlés encore 6 mois plus tard, pour s'assurer qu'il n'y a pas eu de rechute [375].

Les réponses sub-optimales sont généralement dues à une mauvaise observance, à une infection co-existante altérant la réponse médullaire au fer ou entraînant des pertes sanguines occultes (parasitose, HP) ; une malabsorption (maladie cœliaque pauci symptomatique) ou une autre cause d'anémie (carence associée en d'autres micronutriments, trait thalassémique...) [460].

**Tableau 9.** Solutions de fer orales pédiatriques commercialisées en Algérie.

Sels de fer	Spécialités	Fer métal	Forme	Prix (DA)	Tarif de référence (DA) †	Coût * (DA)
<b>Fumarate ferreux</b>	FUMAFER	33 mg/1g/c à c	Poudre orale (B/50 g)	181,45	54	3.62
<b>Férédate de sodium</b>	FERROSTRANE	34 mg/c à c	Sirop FI/125ml	131,37	140	5.25
	FERRACUR	34 mg/c à c	Sirop FI/125ml	139,47	140	5.57
	FERROLAM	34 mg/c à c	Sirop FI/125ml	122,02	140	4.88
	FERODIUM	34 mg /c à c	Sirop FI/125ml	120	140	4.80
<b>Complexe Hydroxide ferrique Polymaltose</b>	FERRUM	50 mg/1ml	Gouttes FI/30 ml	262,55	240	5.25
	FERRUM	50 mg/5 ml	Sirop FI/150 ml	341,75	240	11.39
	SELOFER 50	50 mg/5 ml	Sirop FI/150 ml	324,50	240	10.81
<b>Complexe Glycine Sulfate Ferreux</b>	FERRO SANOL	30 mg/ ml	Gouttes FI/20 ml	291,23	144	14.56

† Caisse nationale d'assurance sociale (13/03/2010).

\*Coût moyen journalier pour un nourrisson pesant 10 kg et une posologie de 3 mg/kg de fer élément.

### 5.2.2.2. Traitement par voie parentérale

Les préparations parentérales de fer sont rarement indiquées dans le traitement de la CM du nourrisson et de l'enfant et ne doivent seulement être utilisées que si le diagnostic de la CM est absolument sûr. Les indications des préparations parentérales de fer sont <sup>[375]</sup>:

- L'intolérance démontrée aux préparations orales ;
- La nécessité d'une correction rapide des réserves en fer (Hb < 5g/dl) ;
- Les maladies inflammatoires intestinales chroniques actives avec intolérance au fer oral ;
- La non-observance du traitement par voie orale avec un diagnostic certain de CM ;
- Le suivi impossible du patient.

Les formes intraveineuses de fer actuellement disponibles posent moins de problème d'administration qu'auparavant et permettent une restauration rapide du stock en fer, représentant même parfois chez les adultes une alternative à la transfusion <sup>[462]</sup>. Trois produits parentéraux sont disponibles : le fer dextran, le gluconate ferrique de sodium et le sucrose de fer. La solution parentérale la plus utilisée est le fer dextran intraveineux, un produit relativement sûr avec des événements défavorables minimes. Cependant, des arthralgies, des myalgies, de la fièvre et exceptionnellement un choc anaphylactique peuvent survenir. La voie intramusculaire employée autrefois a été abandonnée en raison du risque de sarcomes locaux, d'abcès stériles, et de décoloration de la peau <sup>[197]</sup>.

La dose de fer parentéral est calculée selon la formule :

$$\text{Fe (mg)} = [(\text{Hb désirée} - \text{Hb observée})/100] \times 80 \times \text{poids maigre} \times 3,4 \times 1,5$$

Le degré de réponse est le même avec du fer parentéral ou oral.

Certains pédiatres utilisent également la préparation intraveineuse de sucrose de fer (Venofer), même si elle n'a pas encore d'AMM pédiatrique <sup>[375]</sup>.

### 5.2.2.3. Transfusion sanguine

Les transfusions ont de très rares indications au cours de l'ACM (Hb < 5g/dL ou Ht < 15%, avec signes de mauvaise tolérance hémodynamique) <sup>[463]</sup>.

### 5.2.2.4. Autres alternatives thérapeutiques

L'utilisation d'une formule infantile enrichie en fer s'est avérée aussi efficace que le fer médicinal, dans le traitement de l'ACM chez des nourrissons néo-zélandais hospitalisés, âgés de 9 à 23 mois <sup>[464]</sup>. Des résultats similaires ont été obtenus avec du fer micro encapsulé (Sprinkles) administré avec les aliments de compléments chez des nourrissons Ghanéens <sup>[465]</sup>. Dans les 2 études, les effets indésirables étaient significativement plus importants chez les nourrissons traités par du fer médicinal.

**MATERIEL  
ET  
METHODES**

---

Il s'agit d'une étude descriptive transversale. Dans cette partie, nous allons envisager successivement la population de l'étude, les procédures utilisées dans cette étude, les modalités de l'intervention thérapeutique, le déroulement de l'enquête, et l'analyse et l'exploitation des données.

## **1. POPULATION DE L'ETUDE**

### **1.1. Région de l'étude**

La wilaya de Tlemcen située dans le Nord-Ouest algérien s'étend sur une surface de plus de 9061 km<sup>2</sup>. Elle occupe 4% de la superficie totale du territoire national (cf. figure 10).

Située à l'extrême ouest du pays, frontière algéro-marocaine, la wilaya de Tlemcen longe cette frontière, de Marsa Ben M'hidi à El Bouihi sur 170 kilomètres. Elle est limitée, au nord, par la mer méditerranée, à l'est par la Wilaya de Sidi Bel Abbas, au sud par la wilaya de Naâma et au nord-ouest par la wilaya d'Ain Temouchent.

Le climat de Tlemcen, de type méditerranéen, est caractérisé par deux saisons :

- une saison humide qui s'étend d'octobre à mai avec des précipitations irrégulières et irrégulièrement réparties sur le territoire dans l'espace et dans le temps. Si la moyenne de la pluviométrie se situe autour de 400 mm, ce chiffre peut atteindre 850 mm dans les monts de Tlemcen et moins de 300 mm au sud de Sebdu. La température moyenne pour cette saison oscille généralement autour de 10 °C avec une température minimale absolue pouvant aller jusqu'à moins 6 °C. Les hivers sont donc assez rigoureux avec vent, neige et gel ;

- une saison sèche : elle va du mois de juin au mois de septembre. La température moyenne en cette saison oscille autour de 26 °C avec un maximum pouvant atteindre 40 °C. La température moyenne annuelle est de 18 °C. La situation géographique, les différences d'altitude rendent le climat plus complexe par la création de nombreux microclimats et confèrent à la région de Tlemcen une richesse floristique endémique tant rupicole, messicole que sylvicole. <sup>[466]</sup>

La wilaya de Tlemcen regroupe actuellement et depuis le découpage administratif de 1991 vingt daïras et cinquante-trois communes, le chef-lieu de wilaya est Tlemcen.

Sa population (949.135 habitants, soit une densité moyenne de 104,75 habitants au kilomètre carré) représente 2,71 % de la population nationale au recensement de 2008 (RGPH, 2008). Cette population se trouve localisée en grande partie au nord de la wilaya. La tranche d'âge des enfants de 0-4 ans avec 83 036 personnes représente 8,9% de la population totale. La wilaya même si elle présente un aspect agricole très prononcé, dispose d'une base industrielle large et diversifiée.

La couverture sanitaire de la wilaya est proche de la moyenne nationale avec un hôpital pour 163 000 habitants et une polyclinique pour 31 000 habitants (sachant que la moyenne nationale est d'un hôpital pour 121 000 habitants et un centre de santé pour 25 000 habitants), répartis à travers six secteurs sanitaires (Tlemcen, Remchi, Ghazaouet, Sebdu, Ouled Mimoun, Maghnia). Ces secteurs sanitaires, ont été réorganisés après modification de la carte sanitaire (décret n°07-140 du 19 mai 2007) en sept établissements publics de soins de proximité (Tlemcen, Remchi, Ghazaouet, Sebdu, Ouled Mimoun, Maghnia, Bab El Assa).

Notre enquête s'est déroulée dans la commune de Tlemcen, localité urbaine située à 800 m d'altitude, sur le piémont nord des monts de Tlemcen.

Dans cette commune, la population au dernier recensement de 2008 était de 140.158 habitants (14,8% de la population totale de la wilaya) avec un taux d'accroissement intercensitaire qui continue de s'abaisser (0,6). La tranche d'âge des enfants de 0-4 ans avec 13 051 personnes (6556 garçons et 6496 filles) représente 9,3% de la population totale.

La commune de Tlemcen a une meilleure couverture sanitaire que les autres communes de la wilaya (source : DSP Tlemcen), avec :

- 1100 lits d'hospitalisations (915 publics et 185 privés).
- Un centre hospitalier universitaire.
- 610 médecins dont 443 exerçant dans le secteur public (228 spécialistes et 215 généralistes) et 167 exerçant dans le secteur privé (117 spécialistes et 50 généralistes), avec un ratio global de un médecin par 230 habitants.
- 22 pédiatres dont 15 exerçant dans le secteur public et 7 exerçant dans le secteur privé.

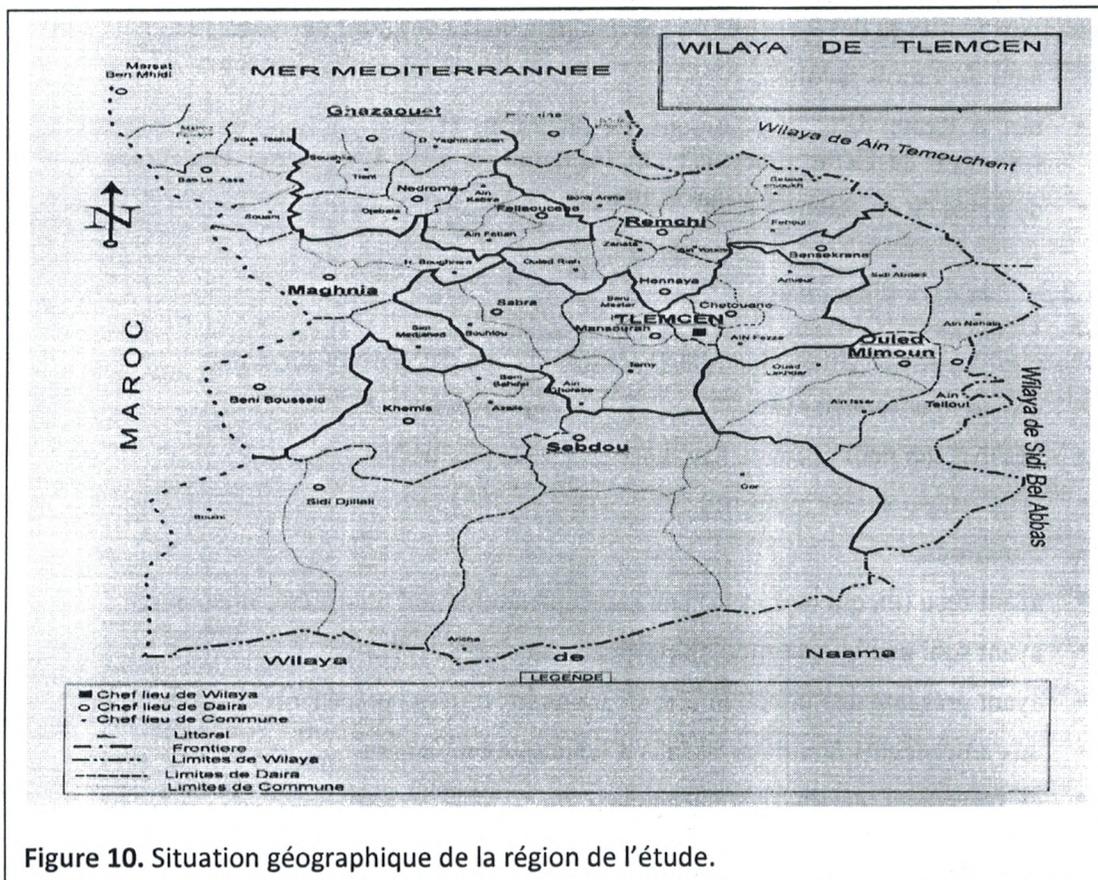


Figure 10. Situation géographique de la région de l'étude.

## **1.2. Sujets de l'étude**

### **1.2.1. Choix de la population**

Le choix de la population d'étude s'est porté sur les nourrissons âgés de 9 mois révolus et ceci pour une double raison :

- La première tient au fait que c'est un âge au cours duquel la CM et l'ACM sont particulièrement prévalentes dans les pays en développement <sup>[467, 468]</sup>.
- La seconde est d'ordre pratique ; le rendez vous vaccinal anti-rougeoleux du neuvième mois constituant la meilleure opportunité d'un captage maximale, garant d'une bonne représentativité de l'échantillon étudié.

A cet égard, la couverture vaccinale anti-rougeoleuse a atteint en 2006 un taux de 97,18% au niveau du secteur sanitaire de Tlemcen (source : direction EPSP Tlemcen).

### **1.2.2. Critères d'inclusion**

Nourrissons présumés sains (filles et garçons) se présentant au rendez vous vaccinal anti-rougeoleux au niveau des 9 centres de vaccinations de la commune de Tlemcen :

- âgés de 9 mois révolus ;
- nés à terme dans la commune de Tlemcen, et dont les parents demeurent à la commune de Tlemcen depuis au moins 6 mois ;
- de poids de naissance  $\geq 2500$  grammes.

### **1.2.3. Critères d'exclusion**

Tous les nourrissons (filles et garçons) présentant l'un des critères suivants:

- nés prématurément avant 37 semaines d'âge gestationnel ;
- nés avec un petit poids de naissance ( $< 2500$  grammes) ;
- issus de grossesses multiples ;
- transfusés;
- ayant reçu (ou qui reçoivent) une supplémentation martiale médicamenteuse ;
- ayant subi une intervention chirurgicale majeure ;
- ayant présenté une infection récente (dans les 15 jours précédents l'enquête) ;
- aux antécédents familiaux connus d'hémoglobinopathie ;
- et présentant une diarrhée chronique.

## **1.3. Méthode d'échantillonnage et calcul de la taille de l'échantillon**

La base de sondage était représentée par la liste informatisée (Logiciel Sabi-VAC\*) des nourrissons devant se présenter au neuvième mois à la vaccination anti-rougeoleuse, le nourrisson représentant l'unité d'évaluation.

En sachant que la taille de la population des nourrissons âgés de moins d'un an habitants la commune de Tlemcen était de 8524 en 2006, et que le taux de couverture vaccinale anti-

rougeoleuse atteignait 97,18% (source : DSP Tlemcen). L'effectif de la population cible estimé à partir de la cohorte 2007 était de 8346.

A partir des données de la littérature la prévalence estimée de la CM chez les nourrissons maghrébins se situe entre 15% et 47%<sup>[20-24]</sup>. Pour un taux de prévalence (p) de 40%, un risque d'erreur consenti ( $\alpha$ ) de 5% (donnant une valeur critique de l'écart réduit de 1,96), et un niveau de précision (i) de 5%, la taille (n) minimale de l'échantillon est de 365, selon la formule<sup>[87]</sup> :

$$n = 1,962 p (1-p) / i^2$$

Si on rajoute encore 5% à cet échantillon pour tenir compte des impondérables comme les non-réponses ou les erreurs d'enregistrement la taille optimale devient égale à 384.

#### 1.4. Mode de recrutement

Etaient inclus de façon aléatoire 7 ou 8 sujets par semaine (les 7 ou 8 premiers nourrissons éligibles, et dont les parents étaient consentants parmi les 20 tirés au sort chaque semaine à partir de la liste informatisée de vaccination Sabi-VAC\*).

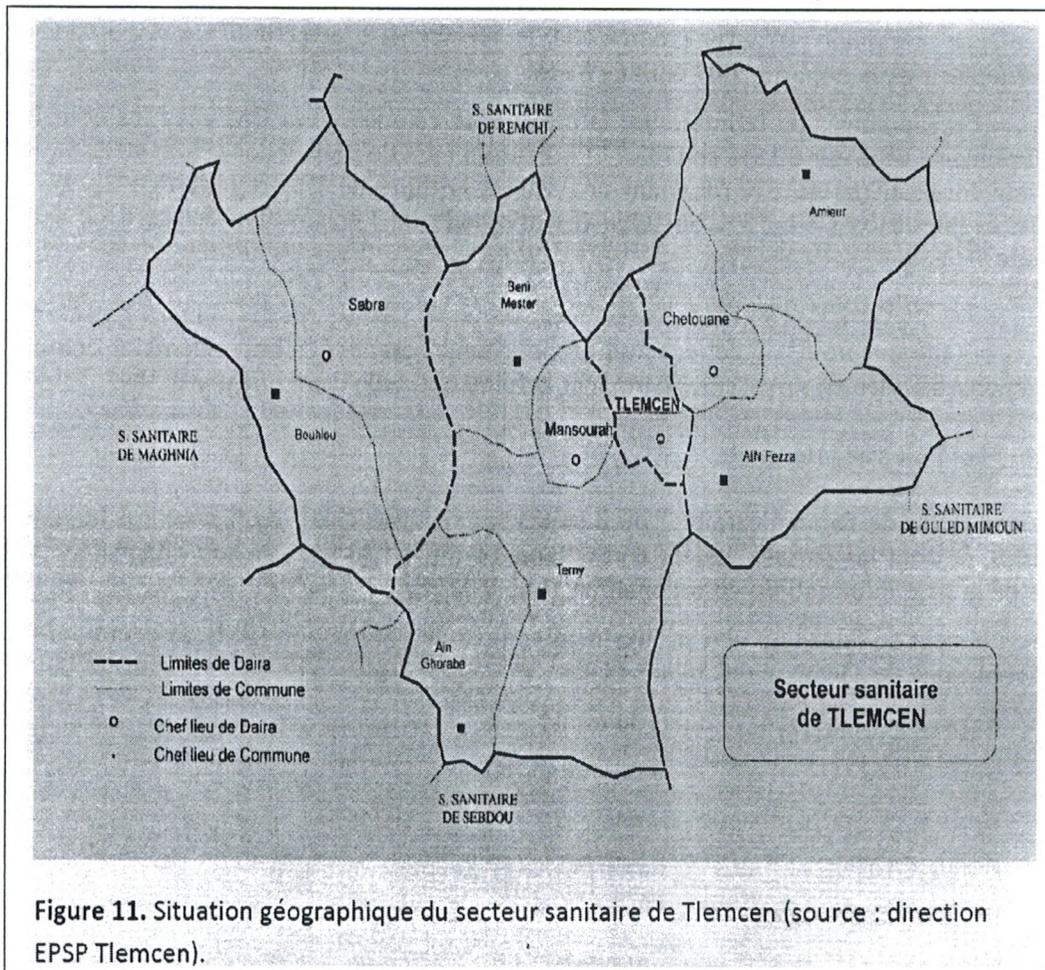
Le recrutement se faisait au niveau des neuf centres de vaccination (PMI ou centre de santé) de la commune de Tlemcen (cf. figure 11) :

- AGADIR (2<sup>ième</sup> et 4<sup>ième</sup> lundi du mois)
- BAB DJIAD (1<sup>er</sup> et 3<sup>ième</sup> mercredi du mois)
- BAB WAHRAN (chaque samedi)
- BOUDGHENE (1<sup>ier</sup> et 3<sup>ième</sup> lundi du mois)
- BREA (chaque lundi)
- KIFFANE (1<sup>ier</sup> et 3<sup>ième</sup> mardi du mois)
- KOUDIA (1 dimanche /15 jours)
- SIDI CHAKER (2<sup>ième</sup> et 4<sup>ième</sup> mardi du mois)
- SIDI HALOUI (1<sup>ier</sup> et 3<sup>ième</sup> dimanche du mois)

#### 1.5. Considérations éthiques

Les parents des nourrissons étaient approchés lors des journées de vaccinations par le chef d'équipe des enquêteurs (moi-même ou un médecin résident sénior). Une information détaillée sur l'intérêt, les modalités de l'étude et l'innocuité des procédures (prélèvements sanguins) et des traitements utilisées, leurs était donnée. Ils étaient en outre rassurés sur la confidentialité des renseignements et des résultats, qui ne seraient utilisés qu'à des fins scientifiques et sur le fait qu'en cas d'éventuel refus de leur part, leurs enfants continueraient de bénéficier des prestations de notre service, selon les modalités habituelles.

Les parents consentants et dont les enfants étaient éligibles devaient impérativement signer un formulaire pré établi conformément à l'article 168/2 de la loi 90-17 du 31-07-90- J.O. du 15-08-90 (cf. annexe 2).



## 2. PROCEDURES

Les parents des sujets éligibles (les mères dont la quasi-totalité des cas) étaient interviewés, et les nourrissons étaient examinés et prélevés (prélèvement de sang veineux).

### 2.1. Questionnaire

Un questionnaire structuré de 25 mn (cf. annexe 3), validé par une pré-enquête, comportant des questions fermées et semi ouvertes, traitant les renseignements démographiques, socio-économiques et culturels, les données périnatales, les conditions d'habitat et d'hygiène, le statut vaccinal, les caractéristiques anthropométriques et les habitudes nutritionnelles depuis la naissance, était rempli par l'un des enquêteurs.

### 2.2. Evaluation nutritionnelle

Elle était basée sur la mesure des paramètres anthropométriques, l'historique des habitudes diététiques depuis la naissance (modalités d'allaitement et de diversification alimentaire), un rappel alimentaire des 24 heures (selon la méthode publiée par Gibson RS *et al.* <sup>[350]</sup>) et un questionnaire de la fréquence de consommation des aliments.

### 2.2.1. Mesures anthropométriques

Les mesures anthropométriques ont été réalisées selon la méthode normalisée de l'OMS et de l'UNICEF <sup>[469]</sup>. Le poids a été mesuré à 10 grammes près, sur une balance à curseur (Seca 745 Classe3 Médicale). La taille a été mesurée couchée sur une toise étalonnée en 0,5cm. Le périmètre crânien a été mesuré par un mètre ruban étalonné en millimètres.

Pour chaque nourrisson, nous avons calculé par ailleurs les indices anthropométriques taille/âge (T/A), poids/taille (P/T) et poids/âge (P/A) exprimés en Z scores par rapport aux références du NCHS 2000 <sup>[470]</sup> et de l'OMS 2006 <sup>[471]</sup>, en utilisant le logiciel WHO Anthro (version 3, Avril 2009) téléchargeable sur le site de l'OMS : <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>

L'indice de masse corporelle ( $IMC = P/T^2$ ) a été également déterminé pour chaque nourrisson et comparé à la référence OMS 2006.

### 2.2.2. Questionnaire de la fréquence de consommation des aliments

Ce questionnaire semi quantitatif s'est focalisé sur la fréquence de consommation durant les 3 mois précédant l'enquête ; des aliments riches en fer, facilitateurs et inhibiteurs son absorption (cf. annexe 3).

### 2.2.3. Rappel alimentaire des 24 heures

#### 2.2.3.1. Recueil des données

Il a été demandé à la mère accompagnant le nourrisson (les mères ont été convoquées dans la semaine, les 5 fois où seuls le père était présent le jour de l'enquête) de relater tous les aliments, solides ou liquides, et toutes les boissons ingérées par son enfant durant les dernières 24 heures (de 08H00 la veille, à 08H00 le jour de l'interview). La mère devait préciser l'horaire de chaque prise alimentaire ; la quantité proposée et la quantité effectivement prise par le nourrisson ; la dénomination exacte du produit, avec le cas échéant son nom de marque ; le mode de préparation et la recette détaillée de tous les aliments préparés à la maison (cf. figure 12).

Toutes ces données ont vérifiées par l'enquêteur puis consignées.

Pour une meilleure détermination de la quantité ingérée des aliments, des doseurs de différentes tailles ont été utilisés : cuillère à café, cuillère à thé, cuillère à dessert, cuillère à soupe, différents biberons disponibles sur le marché, tasses, assiettes et également les modèles d'aliments pour nourrissons disponibles sur le marché (laits infantiles, farines, aliments en pots).

#### 2.2.3.2. Analyse des rappels alimentaires

Les volumes de liquides et les unités ménagères enregistrées ont été convertis en grammes. Le volume de lait maternel rapporté par une tétée durant 10 mn ou plus a été estimé à 100 ml ; et à une proportion de celui-ci, si la tétée durait moins de 10 mn soit 10 ml par mn <sup>[472 - 474]</sup>.

L'apurement et une double saisie de chaque fiche d'enquête alimentaire de 24 Heures a été ensuite effectuée par deux personnes différentes (dont moi-même).

Enquête : carence martiale chez les nourrissons : commune de Tlemcen

**Interview alimentaire des 24 heures**

Heure	Endroit	Description de l'aliment liquide ou solide et le mode de cuisson*	Quantité proposée	Quantité restante	Quantité prise	La quantité consommée est elle inhabituelle ? (Oui/Non)**

\* Type d'ustensile : en fer ou en aluminium  
\*\* Si oui en quoi est-elle inhabituelle ?

**Figure 12.** Support de recueil du rappel alimentaire des 24 heures.

Ainsi pour chaque enfant, un bilan nutritionnel individuel a été réalisé à l'aide du logiciel Natrisurvey (version 2007) du Dr Juergen Erhardt (PhD SEAMEO-TROPMED, University of Indonesia, Jakarta, Indonesia), disponible sur : [www.nutrisurvey.de](http://www.nutrisurvey.de).

Ce logiciel dont la dernière mise à jour date de 2007, s'inspire des Guidelines for Nutrition Baseline Surveys in Communities publiés par la l'Agence allemande de Coopération technique (GTZ).

Le programme comprend un questionnaire initial standard sur la nutrition qui peut être adapté aisément en fonction du site, une fonction pour imprimer le questionnaire, une unité de saisie de données qui contrôle les données saisies, un contrôle de plausibilité, une fonction rapport et une section graphique (cf. figure 13).

Nous avons enrichi la base de données du logiciel à partir des données de la littérature et principalement, la table de composition des aliments CIQUAL 2008 de l'AFSSA disponible sur : (<http://www.afssa.fr/TableCIQUAL/>), et de l'ouvrage d'El Moumni K <sup>[475]</sup>, dans lequel l'auteur rapporte la composition nutritionnelle des aliments typiques de la population

marocaine (dont les habitudes culinaires se rapprochent sensiblement de celles de notre région).

Nous avons également introduit les compositions respectives en énergie, en macro et micronutriments (telles que rapportées par les fabricants), des aliments spécifiques aux nourrissons et qui étaient initialement non pris en compte dans la base de données du logiciel, spécialement celles des différentes formules (de suite et de croissance) et céréales infantiles commercialisés en Algérie ainsi que celle du lait maternel, des femmes allaitants de façon prolongée (ente 7 et 11 mois) [476].

Après avoir réalisé le bilan nutritionnel individuel pour chaque patient, les données ont été agrégées pour l'ensemble de la population d'étude. Outre l'apport énergétique total, les nutriments que nous avons pris en compte ont été les protéines, les lipides (avec le cholestérol et les acides gras poly insaturés), les hydrates de carbone, les fibres alimentaires, les vitamines : B1, B2, B6, A, E, C et les folates, et les sels minéraux (fer, zinc, calcium, phosphore, sodium, potassium et magnésium).

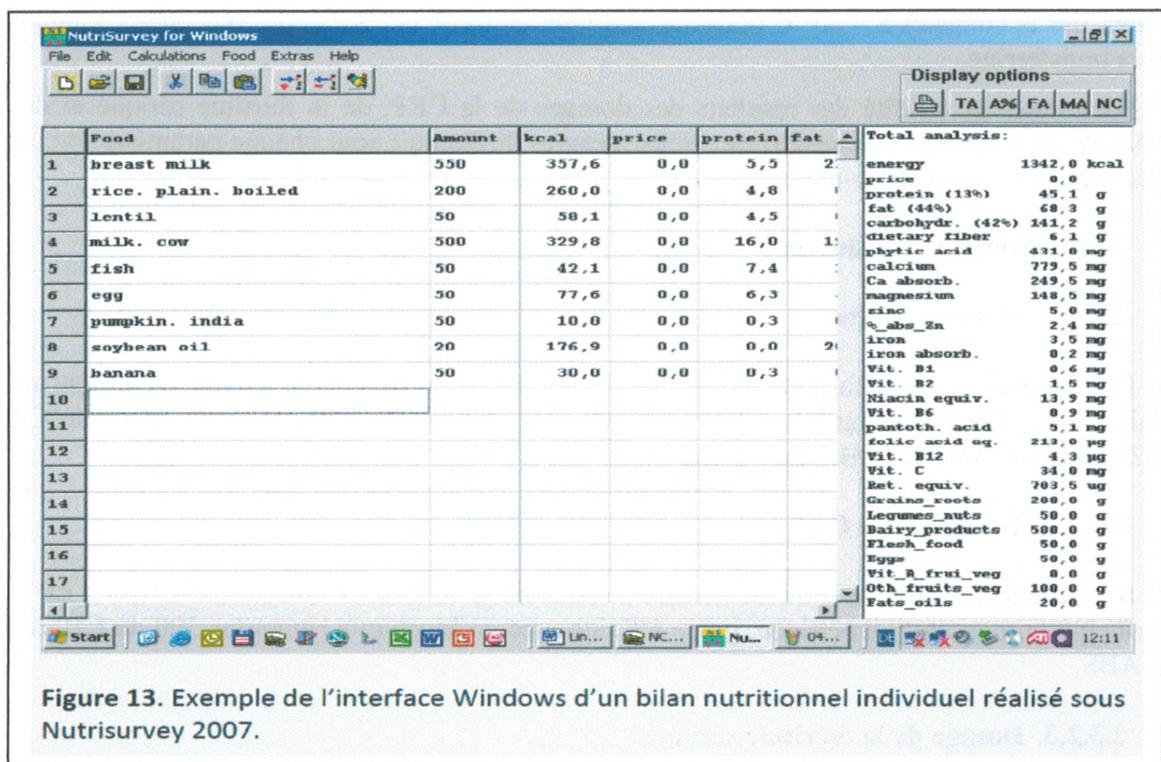


Figure 13. Exemple de l'interface Windows d'un bilan nutritionnel individuel réalisé sous Nutrisurvey 2007.

### 2.2.3.3. Estimation de la qualité des apports nutritionnels

Les apports énergétiques et nutritionnels ont été comparés aux références de l'OMS (RNI) ou pour certains nutriments à ceux de l'IOM (RDA ou AI).

Les sources principales des apports en fer ont été identifiées, de même que la contribution à l'apport quotidien en fer des différents groupes d'aliments.

Les RNI correspondant aux apports nutritionnels moyens additionnés de 2 déviations standards, la fréquence des apports inadéquats en fer a été évaluée en référence à la limite validée de  $0,77 \times \text{RNI}^{[477]}$ , qui correspond mieux au risque de non couverture des besoins.

### **2.3. Prélèvements sanguins et analyses**

#### **2.3.1. Les prélèvements**

Les six ml de sang qui ont été obtenu par le prélèvement veineux périphérique, réalisé par une infirmière expérimentée (le plus souvent dans une veine du pli du coude) ont été répartis en :

- 3 ml sur tube k3EDTA pour la réalisation de l'hémogramme (Hb, VGM, et RDW). Ce même échantillon était récupéré tout de suite après, pour subir une double centrifugation à 3000g/mn pendant 15 minutes et les plasmas obtenus étaient aliquotés et correctement identifiés puis congelés à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour une conservation durable et un dosage ultérieur de la ferritinémie.
- 3 ml sur héparinate de sodium, également centrifugés de la même manière, aliquotés, identifiés et congelés à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour dosages ultérieures de la CRP et des récepteurs solubles à la transferrine.
- Pour tester la validité des résultats des dosages de la CRP, de la ferritine sérique et des récepteurs solubles à la transferrine, deux mesures différentes pour chaque paramètre ont été réalisées pour 20 patients pris au hasard.

#### **2.3.2. Méthodes de dosage**

##### **2.3.2.1. Hémogramme**

La numération et la formule sanguine ont été déterminées le jour même au niveau du laboratoire d'hémobiologie du CHU Tlemcen, sur l'automate d'hématologie Medonic CA 620 de Boule Medical AB, Stockholm, Suède.

##### **2.3.2.2. Dosage de la CRP**

Il a été effectué au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU Tlemcen, en se basant sur le principe immunoturbidimétrique, grâce à l'automate de biochimie Humastar 300 de CHEM-LABS.

##### **2.3.2.3. Dosage de la ferritine sérique**

Il a été réalisé au niveau du service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen, par méthode immunoradiométrique (IRMA) sur compteur Gamma.

##### **2.3.2.4. Dosage des récepteurs solubles à la transferrine**

Il a été réalisé au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU Nefissa Hamoud (Hussein Dey, Alger), par analyse immunoturbidimétrique sur l'automate Cobas Intégra 400 plus de Roche Diagnostics (en utilisant le kit Tina-quant Soluble Transferrin Receptor).

### 2.3.3. Cutt-offs retenus

- Pour l'hémogramme : l'anémie a été classée en légère ( $Hb < 11$  et  $\geq 9$  g/dl), modérée ( $Hb < 9$  et  $\geq 7$  g/dL), sévère ( $Hb < 7$  et  $\geq 4$  g/dL) ou très sévère ( $Hb < 4$  g/dL))<sup>[377]</sup>; la microcytose a été définie par un chiffre de VGM  $< 70 \mu 3$  et l'IDR  $\geq 16$  était considéré comme élevé.<sup>[375, 377]</sup>

- La déplétion des réserves a été définie par une ferritinémie  $< 12 \mu g/l$ <sup>[377]</sup>, le déficit de l'érythropoïèse par des RsTf  $> 3,3$  mg/L<sup>[478]</sup> et l'inflammation par une CRP  $> 5$  mg/L<sup>[479]</sup>.

- La carence martiale a été définie selon 4 modèles (cf. tableau 10): le modèle ferritine seule (ferritinémie  $< 12 \mu g/l$ ), le modèle ferritinémie  $< 12 \mu g/l$  ou RsTf  $> 3,3$  mg/L, le modèle ferritinémie  $< 12 \mu g/l$  et (RsTf  $> 3,3$  mg/L ou VGM  $< 70 \mu 3$ ) et le modèle ferritinémie  $< 12 \mu g/l$  ou RsTf  $> 3,3$  mg/L ou VGM  $< 70 \mu 3$ .<sup>[351]</sup>

La confirmation des cas litigieux s'est faite à posteriori en cas d'anémie par le test thérapeutique qui était considéré comme concluant, si le chiffre d'hémoglobine s'élevait au moins de 1g/dl, après un mois de traitement.<sup>[30]</sup>

**Tableau 10.** Les différents modèles retenus pour définir la carence martiale.

Modèle	Paramètre		
	Ferritine	RsTf	VGM
Ferritine ↓	$< 12 \mu g/L$	-	-
Ferritine ↓ ou RsTf ↑	$< 12 \mu g/L$	$> 3,3$ mg/L	-
Ferritine et (RsTf ↑ ou VGM ↓)	$< 12 \mu g/L$	$> 3,3$ mg/L	$< 70 \mu 3$
Ferritine ↓ ou RsTf ↑ ou VGM ↓	$< 12 \mu g/L$	$> 3,3$ mg/L	$< 70 \mu 3$

RsTf : Récepteurs solubles à la transferrine ; VGM, volume globulaire moyen.

## 3. INTERVENTION THERAPEUTIQUE

Le jour de l'enquête des conseils diététiques étaient prodigués à tous les parents en les encourageant à donner des formules enrichies en fer (formule de suite puis lait de croissance), et des aliments riches en fer (en particulier les protéines animales) et en vitamine C.

Les parents de nourrissons dépistés anémiques étaient contactés par téléphone et revus dans les 3 jours (au maximum) pour une prise en charge thérapeutique.

### 3.1. Modalités de traitement des sujets dépistés anémiques

Les patients anémiques étaient classés en 2 groupes :

- Le premier groupe correspondait aux sujets chez lesquels l'hémoglobine était  $< 9$  g/dL, et qui furent mis sous un traitement classique, par du fer par voie orale sous forme de sirop de férédétate de sodium, à raison de 3 mg/kg/jour de fer élément en 1 seule dose le matin au réveil.

- Le deuxième groupe correspondait aux sujets moins anémiques (taux d'Hb  $\geq 9$  g/dL) et pour lesquels un essai thérapeutique ouvert a été entrepris après consentement des parents.

### **3.2. L'essai clinique**

Il s'agissait d'un essai ouvert dont l'objectif était de comparer 2 modalités thérapeutiques : la première conventionnelle (solution orale de fer), la seconde moins classique (dont très peu de publications sur le sujet sont disponibles) faisant appel à un lait de croissance.

#### **3.2.1. Définition des traitements**

##### **3.2.1.1. Fer médicinal (FM)**

Deux solutions de fer ont été utilisées :

- Le férédétate de sodium (FS) commercialisée par SAIDAL sous le nom de FERRACUR (Fl/125ml, 34 mg/5 ml) et qui nous a été fourni gracieusement par ce laboratoire.
- L'hydroxyde ferrique polymaltose (HFP) commercialisé par ABDI IBRAHIM sous le nom de Ferrum (Gouttes Fl/30 ml 50 mg/1ml) et qui nous a été fourni également gracieusement par ce laboratoire.

La dose de fer quotidienne pour les 2 solutions était de 3 mg/kg/jour de fer élément, en 1 seule dose le matin au réveil, pendant 3 mois.

##### **3.2.1.2. Lait de croissance**

Le lait de croissance (LC) utilisé était le CELIA Develop 3 (des laboratoires CELIA) enrichi en fer à raison de 8,8 mg/100 mg de poudre (1,19 mg/100 ml de lait reconstitué à 13,5 %) et contenant 65 mg de vitamine C/100 g de poudre (8,78 mg/100 ml de lait reconstitué à 13,5 %).

La ration quotidienne ne devait pas être inférieure à 500 ml/jour (ce qui correspond aux recommandations de l'ESPGHAN). La quantité nécessaire pour prendre en charge 30 malades pendant 3 mois (durée de l'essai) nous a été gratuitement fournie par le laboratoire CELIA.

#### **3.2.2. La « randomisation »**

Même s'il ne s'agissait pas d'une véritable randomisation, notre stratégie a été de proposer en première intention de façon alternative l'une des 2 méthodes thérapeutiques, jusqu'à atteindre le nombre de 30 patients dans le « bras » LC et également de mettre alternativement les patients du « bras » FM sous l'une des solutions de fer (FS ou HFP).

Les patients encore exclusivement au sein étaient systématiquement inclus pour des raisons éthiques, dans le « bras » FM.

#### **3.2.3. Critères de jugement**

Notre critère de jugement principal était la correction de l'anémie après 3 mois de traitement.

Nos critères secondaires étaient : l'élévation significative du taux d'hémoglobine après 1 mois, puis 3 mois de traitement et la normalisation du VGM.

### 3.2.4. Follow up (cf. annexe 4)

Tous les nourrissons traités, étaient contrôlés à :

- J15, J45, et J75 : (anamnèse : compliance, recherche d'effets indésirables ; examen clinique)
- J30 et J90 : (anamnèse, examen clinique, et hémogramme)

Les nourrissons gardant une microcytose en dépit de la normalisation du chiffre d'hémoglobine, devaient bénéficier d'une électrophorèse de l'hémoglobine (de surcroît si la ferritinémie était normale ou augmentée et /ou si les RsTf étaient normaux).

## 4. DEROULEMENT DE L'ENQUETE

### 4.1. Phase préparatoire

#### 4.1.1. Aspects réglementaires

Avant d'entamer l'enquête, nous avons reçu l'autorisation préalable du directeur du secteur sanitaire de Tlemcen (cf. annexe 5). L'information a été diffusée par ses soins à l'ensemble des médecins chefs des centres de vaccination (PMI ou centre de santé). Nous avons également reçu l'approbation du chef de service de pédiatrie du CHU Tlemcen.

#### 4.1.2. Formation des enquêteurs

Avant l'entame de l'enquête sur le terrain, une formation des enquêteurs a été réalisée en 3 étapes.

La première étape consista en une réunion, à laquelle nous avons invité l'ensemble du personnel (médical et paramédical) du service de pédiatrie du CHU Tlemcen, les pédiatres de santé publique exerçant au niveau du secteur sanitaire de Tlemcen, et quelques médecins généralistes des centres de vaccination.

Le but cette réunion a été d'exposer les objectifs et les grandes lignes de la méthodologie de l'enquête et de retenir une première liste de personnes susceptibles de participer à l'enquête.

La deuxième étape consista en un atelier de formation (exposé théorique, démonstrations et jeux de rôles) d'une journée pour les enquêteurs retenus (et consentants) et pendant lequel furent abordées :

- les objectifs et la méthodologie ;
- les techniques des interrogatoires pour la collecte des données relatives aux différentes parties du questionnaire (socio-économique et alimentaire) et les discussions sur chacun des items pour en uniformiser la compréhension);
- des exercices pratiques de mesures anthropométriques, de conduite d'interview et de remplissage de questionnaire ;
- démonstration de prélèvements sanguins, d'étiquetage et de dispatching des tubes pour les infirmières.
- la répartition des tâches entre les membres de l'équipe.

La constitution de l'équipe a eu lieu à l'issue de cette étape.

La troisième réunion de formation a eu lieu après que fut réalisée une pré-enquête. Elle consista en un exposé des résultats de cette pré enquête et une mise au point sur les rectificatifs apportés à quelques items du questionnaire et à la coordination entre les membres de l'équipe. Il a aussi été décidé, d'organiser une visite préalable par les enquêteurs des différentes structures (centres de vaccinations) pour se familiariser avec les lieux.

#### **4.1.3. Pré-enquête**

Elle a été réalisée le 17 septembre 2007 au niveau de la PMI de BREA. Le personnel qui a exécuté cette opération était composé de tous les enquêteurs (mais seulement 2 personnes sont intervenues) et des chefs d'équipe, supervisés par le chef du projet. Les enseignements qui ont été tirés de cette pré enquête ont permis de finaliser la méthodologie et les questionnaires.

#### **4.2. Déroulement de l'enquête**

##### **4.2.1. Durée de l'enquête**

L'enquête a eu lieu entre le 29 septembre 2007 et le 14 Octobre 2008.

##### **4.2.2. Description d'une journée-type de l'enquête**

###### **4.2.2.1. Au niveau des sites de l'enquête**

- 08H30 : arrivée au lieu de l'enquête, prise de contact avec le personnel et préparation du matériel (questionnaires, matériel de prélèvement, pèse-bébé...).
- 09H00 : approche des parents par le chef d'équipe.
- 09H15 : vérification des critères d'inclusion des nourrissons dont les parents étaient consentants, signature des formulaires de consentement et remplissage de la partie identification des patients sur le questionnaire avec délivrance d'un code dont le numéro est reporté aussitôt sur les tubes de prélèvements.
- 09H25 : mesures anthropométriques et examen physique.
- 09H40 : réalisation du prélèvement par l'infirmière dans les tubes préalablement identifiés, revivification de l'adéquation de l'identification des tubes par le chef d'équipe, mise des tubes dans la glacière et vaccination nourrisson.
- 09H40 : remplissage des questionnaires par les enquêteurs, puis vérification par le chef d'équipe (une attention particulière était prêtée aux coordonnées téléphoniques des parents).
- 10H15 : dernière vérification, rangement du matériel, et transfert des échantillons prélevés au laboratoire d'hémobiologie du CHU Tlemcen (30 mn en moyenne).

###### **4.2.2.2. Au niveau du laboratoire d'hémobiologie (10H45)**

- Réalisation de l'hémogramme (Hb, VGM, et IDR) et récupération du résultat en 10 mn.
- Centrifugation par le chef équipe (ou parfois le chef du projet) de l'échantillon prélevé sur EDTA (récupéré de l'hémogramme), servant à doser la ferritine sérique ; et celui prélevé sur héparinate de sodium, destiné aux dosages de la CRP et des récepteurs solubles à la transferrine ; aliquotage ; identification et congélation à  $-20^{\circ}\text{C}$  pour une conservation durable et dosage ultérieur.

#### **4.2.2.3. Au niveau du service de pédiatrie**

- Communication des résultats des hémogrammes par téléphone aux parents des nourrissons prélevés et convocations dans les 2 ou 3 jours des sujets dépistés anémiques.
- Récupération des questionnaires par un membre de l'équipe chargé de la saisie des données du questionnaire (sauf le rappel alimentaire des 24 heures) sur Epi info 6.04.

#### **4.2.3. Follow-up des patients dépistés anémiques**

Les patients dépistés anémiques étaient revus selon le protocole déjà signalé par 3 pédiatres référents (2 pédiatres de santé publique exerçant au niveau du secteur sanitaire de Tlemcen et moi-même).

#### **4.2.4. Evaluation du déroulement de l'enquête**

Des briefings mensuels étaient organisés avec l'ensemble des enquêteurs. Ils permettaient d'aborder les problèmes rencontrés et de les solutionner, ainsi que d'exposer les résultats préliminaires de l'enquête.

### **4.3. Rythme de réalisation des dosages biochimiques**

#### **4.3.1. La CRP**

Les dosages ont été réalisés au laboratoire de biochimie du CHU Tlemcen par tranche de 80 échantillons.

#### **4.3.2. La ferritine sérique**

Les dosages ont été réalisés au service de médecine nucléaire du CHU Tlemcen par tranche de 100 échantillons.

#### **4.3.3. Les récepteurs solubles à la transferrine**

Les dosages ont été réalisés en 2 tranches au niveau du laboratoire de Biochimie du CHU Nefissa Hamoud (Hussein Dey, Alger).

## **5. ANALYSE ET EXPLOITATION DES DONNÉES**

Les questionnaires étaient vérifiés et codifiés quotidiennement. La partie rappel alimentaire des 24 heures séparée du reste du questionnaire était saisie, puis analysée sur Nutrisurvey 2007. Les indices anthropométriques (estimés en Z score) ont été calculés en utilisant le logiciel WHO Anthro (version 3, Avril 2009). Les résultats de l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures et les indices anthropométriques ont été ensuite saisis et analysés avec le reste du questionnaire sur Epi Info™ 6.04d (CDC, Atlanta, Georgie, USA). Le fichier obtenu a été ensuite exporté vers le logiciel SPSS (version 17, SPSS inc. Chicago, Illinois, USA) pour la réalisation de l'analyse multivariée.

Les résultats de l'analyse descriptive ont été exprimés en fréquences pour les variables quantitatives et médianes, moyenne, ( $\pm$  déviation standard) et percentiles (5<sup>ème</sup> et 95<sup>ème</sup>) pour les variables quantitatives.

Une analyse de corrélation entre les différents paramètres biologiques du statut martial a été réalisée en utilisant le coefficient de Pearson.

Nous avons également calculé la sensibilité, la spécificité, les valeurs prédictives (positives et négatives) et l'indice de Youden de la pâleur clinique pour diagnostiquer une anémie.

A la suite à l'analyse descriptive et selon le statut martial nous avons individualisé 4 groupes de patients : Le premier groupe correspondait aux sujets non carencés en fer et non anémiques (groupe contrôle), le deuxième groupe à tous les sujets carencés en fer (« ferritinémie < 12  $\mu$ g/L ou récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L », qu'ils soient anémiques ou non, le troisième groupe aux sujets carencés en fer (« ferritinémie < 12  $\mu$ g/L ou récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L », non anémiques et le quatrième groupe aux sujets carencés en fer (« ferritinémie < 12  $\mu$ g/L ou récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L ») et anémiques.

Le test du  $\chi^2$  (de conformité entre 2 groupes et d'homogénéité entre tous les groupe) ou le test exact de Fisher (si effectifs < 5) ont été utilisés pour la comparaison des pourcentages, le Test-t (entre 2 groupes) et l'ANOVA (entre tous les groupes) pour les moyennes. Une valeur de  $p < 0,05$  était considérée comme significative.

Les mêmes tests ont été utilisés pour comparer les différents groupes de traitements dans le cadre de l'essai clinique.

Nous avons ensuite mesuré en analyse bi variée par le calcul des odds ratio (OR) et des intervalles de confiance à 95 %, la force d'association entre la carence martiale (variable dépendante) et les éventuels facteurs associés d'une part (variables indépendantes), puis entre l'anémie par carence martiale et ses éventuels facteurs de risque d'autre part. Pour ce faire, certaines variables quantitatives ont été transformées en variables qualitatives et dichotomisées selon les seuils qui nous paraissaient discriminants.

Un modèle de régression logistique (incluant les variables significatives à  $p \leq 0,02$  en analyse bi variée), par procédure ascendante, pas à pas basée sur le Test de Wald, a été par la suite réalisé.

## **6. ASPECTS FINANCIERS**

- L'étude a bénéficié dans la cadre d'un projet de recherche agréé (code : 01/03/01/07/017), d'un financement par l'ANDRS à hauteur de 500 000 DA.
- Les réactifs pour le dosage des récepteurs solubles de la transferrine nous ont été octroyés par le Dr BENMANSOUR Nadia.
- Les laboratoires Sidal et ABDI IBRAHIM nous ont gracieusement approvisionné en solution de fer (FERROCUR ET FERRUM, respectivement) et le laboratoire CELIA nous a fourni le lait de croissance.

# RESULTATS

---

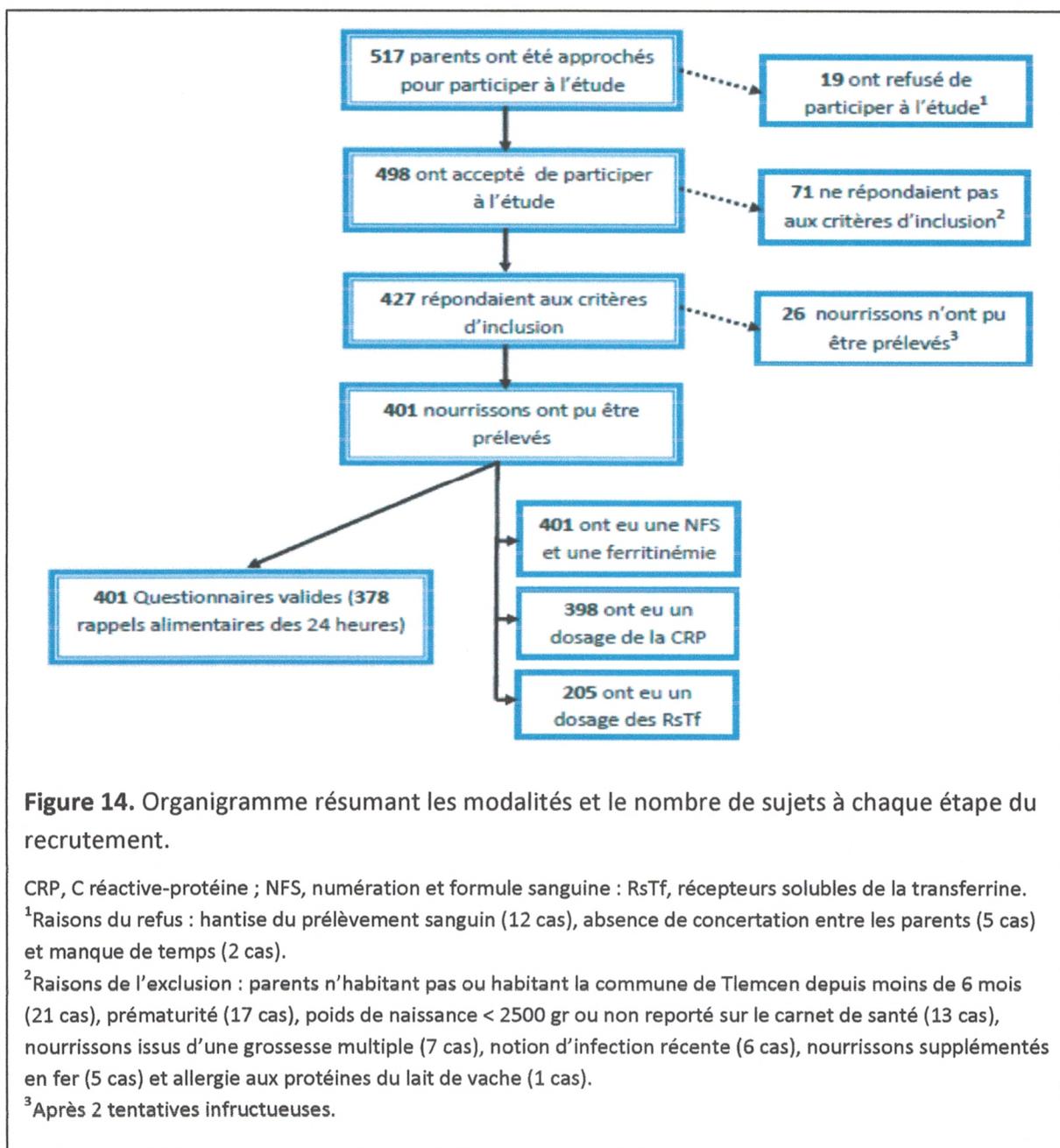
## 1. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE

### 1.1. Taux de réponse

L'organigramme (cf. figure 14) résume les modalités, le nombre de sujets et les raisons des refus et des exclusions, à chaque étape du recrutement.

Sur les 517 parents sollicités : 19 ont refusé de faire participer leurs enfants à l'étude soit 3.7% des cas, principalement (63,1% des cas) par hantise du prélèvement sanguin, 71 nourrissons ne répondaient pas aux critères d'inclusion (cf. légende de la figure 14) et 26 n'ont pu être prélevés (après 2 tentatives infructueuses).

Au total, 401 nourrissons ont pu être prélevés et ont eu au moins une NFS et un dosage de la ferritine. Leurs questionnaires étaient tous correctement remplis sauf pour la partie concernant le rappel alimentaire des 24 heures (invalidés chez 23 sujets).



## 1.2. Caractéristiques sociodémographiques et économiques

Les caractéristiques socio démographiques sont résumées dans le tableau 11.

L'âge moyen des nourrissons était de  $9,3 \pm 0,6$  mois et les garçons étaient autant représentées que les filles.

Les mères étaient en moyenne significativement moins âgées que les pères ( $30,6 \pm 5,8$  ans versus  $38,5 \pm 6,3$  ans,  $p < 0,0001$ ).

Trois couples seulement étaient divorcés (0,7 %).

Le niveau d'éducation était globalement comparable entre les deux parents, avec légèrement plus de mères ayant atteint le niveau secondaire (26,3 % des mères versus 24,1 % des pères, différence non significative) et universitaire (12,2 % des mères versus 10,2 % des pères, différence non significative).

Contrairement aux mères, la majorité des pères avaient une activité professionnelle rémunérée au moment de l'étude (89,6 % des pères versus 9,7 % des mères,  $p < 0,0001$ ).

Le nombre moyen d'enfants dans la famille était de  $2,8 \pm 1,7$ , alors que le nombre moyen d'enfants en bas âge ( $< 59$  mois) était de  $1,5 \pm 0,7$ . Ce dernier était supérieur à un enfant chez 39,4 % des familles.

Le nombre moyen de personnes vivant sous le même toit était de  $7,2 \pm 3,6$  et 72,7 % des familles vivaient à plus de 9 personnes dans la même habitation.

La majorité des familles (56,3 %) habitaient des maisons traditionnelles, 10,2 % des bidonvilles (mais raccordés au réseau d'assainissement et d'électricité), 67,7 % étaient propriétaires de leur logement (versus 29 % de locataires).

Le revenu mensuel familial moyen était de  $23\,398 \pm 12\,387$  DA ; il était inférieur à 20 000 DA chez 44,1 % des familles.

Un peu plus de la moitié des parents (54,3 %) bénéficiaient du régime d'assurance maladie.

Seulement un peu plus du tiers des familles (37,5 %) possédaient une voiture.

## 1.3. Caractéristiques obstétricales et néonatales

Le tableau 12 résume les données obstétricales et néonatales de la population d'étude.

La plupart des mères (72 %) suivaient une contraception et l'intervalle inter génésique moyen défini par le temps écoulé entre deux naissances successives était de  $38,4 \pm 25,2$  mois. La gestité moyenne était de  $2,7 \pm 1,6$  et la parité moyenne était de  $2,4 \pm 1,4$  ( $\geq 4$  pères chez 18,4 % des mères).

Quarante deux pour cent des mères avaient reçu un apport en fer pendant leur grossesse. Cet apport martial n'a été assuré pendant au moins 2 trimestres que chez 16,9 % de l'ensemble des mères.

Les accouchements ont eu lieu presque exclusivement en milieu médicalisé (à l'hôpital dans 82,8 % des cas, en clinique privée dans 15,2 % des cas, dans un cabinet d'obstétricien et ou de sage femme dans 1 % des cas) et seulement dans 1 % des cas à domicile. Le taux d'accouchement par césarienne était de 14,5 %.

Le poids de naissance moyen des nourrissons était de  $3395 \pm 411$  g ( $\geq 4000$  g dans 10 % des cas) et leurs scores d'APGAR médians de 10 à 1 et à 5 minutes.

**Tableau 11.** Caractéristiques sociodémographiques et économiques de la population d'étude (N= 401).

Variable	Valeurs					
	n	%	Méd	5 <sup>ième</sup> ; 95 <sup>ième</sup> centiles	Moy	IC 95%
<b>Enfant</b>						
Age (mois)	401		9	9 ; 11	9,3	9,3 ; 9,4
Sexe (garçons)	202	50,1				
<b>Mère</b>						
Age (ans)	401		30	35 ; 21,1	30,6	30 ; 30,2
Statut matrimonial	401					
Mariées	398	98,8				
Divorcées	3	0,7				
Profession	401					
Ne travaille pas	328	81,4				
En chômage	34	8,4				
Travaille	39	9,7				
<b>actuellement</b>						
Niveau d'instruction	401					
Illettrée	33	8,2				
Primaire	86	21,3				
Moyen	127	31,5				
Secondaire	106	26,3				
Universitaire	49	12,2				
<b>Père</b>						
Age (ans)	401		38	29 ; 49,9	38,5	37,9 ; 39,1
Profession	401					
En chômage	42	10,4				
Travaille actuellement	359	89,6				
Niveau d'instruction	401					
Illettrée	31	7,7				
Primaire	94	23,3				
Moyen	138	34,2				
Secondaire	97	24,1				
Universitaire	41	10,2				
Nombre total d'enfants dans la famille	401		2	1 ; 6	2,8	2,6 ; 3
Nombre total d'enfants dans la famille >3		27				
Nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois	401		1	1 ; 3	1,5	1,4 ; 1,6
Nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois > 1		39,4				
Nombre de personnes vivant sous le même toit	401		6	3 ; 15	7,2	6,8 ; 7,5
Nombre de personnes vivant sous le même toit > 9		72,7				

**Tableau 11 (suite).** Caractéristiques sociodémographiques et économiques de la population d'étude (N= 401).

Variable	Valeurs					
	n	%	Méd	P5 ; P95	Moy	IC 95%
<b>Conditions d'habitat</b>						
Type d'habitat	401					
Sans abri	1	0,2				
Bidonville	41	10,2				
Maison traditionnelle	227	56,3				
Appartement	78	19,4				
Appartement standing	8	2,0				
Villa	46	11,4				
Régime d'habitation	401					
Locataire	117	29,0				
Propriétaire	273	67,7				
«Squatteur»	2	0,5				
Autre	9	2,2				
<b>Voiture familiale</b>	401					
Oui	151	37,5				
Non	250	62,0				
<b>Assurance maladie</b>	401					
Oui	219	54,3				
Non	182	45,2				
<b>Revenu mensuel familial (DA)</b>	390		21000	9000 ; 50000	23398	22165 ; 24631
<b>Revenu familial &lt; 2 x 10<sup>3</sup> DA</b>	172	44,1				

IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; Méd, médiane ; Moy, moyenne ; P5, 5<sup>ième</sup> percentile ; P95, 95<sup>ième</sup> percentile.

#### 1.4. Statut vaccinal et prophylaxie anti rachitique

Le taux de couverture vaccinale (cf. tableau 12) est excellent. Il était maximal (100%) pour tous les vaccins, sauf pour l'HBV 3 (99,3 %) et le polio oral 4 (97,5 %).

La cicatrice BCG n'a été retrouvée par contre que chez 86 % des 100 % de sujets vaccinés. Une recommandation pour une revaccination au BCG a été consignée sur les carnets de santé de ces nourrissons.

La supplémentation en vitamine D3 était également (cf. tableau 12) presque optimale (100 % pour la première dose et 99 % pour la seconde).

#### 1.5. Caractéristiques anthropométriques (cf. tableau 13)

Le poids moyen des nourrissons était de  $9,18 \pm 1,09$  kg et la taille moyenne de  $72,7 \pm 3,2$  cm.

Selon les courbes de croissance l'OMS aucun nourrisson n'était malnutri (Z score du poids par rapport à l'âge < -2 DS), 1 % des nourrissons avaient un déficit modéré de la taille par rapport à l'âge (Z score < -2 DS mais > -3 DS) et 0,2 % une émaciation modérée (Z score du poids par rapport à la taille < -2 DS mais > -3 DS).

L'indice de masse corporelle moyen était de  $17,4 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup> et 7,5 % des nourrissons avaient un surpoids (Z score IMC >+ 2 DS).

**Tableau 12.** Caractéristiques obstétricales, statut vaccinal et supplémentation en vitamine D de la population d'étude.

Variable	n	%	Méd	Valeurs		
				P5 ; P95	Moy	IC 95%
<b>Données obstétricales</b>						
Contraception (Oui)	290	72,0	-	-	-	-
Intervalle inter génésique* (mois)	292	-	36	8 ; 96	38,4	9,9 ; 41,3
Intervalle inter génésique < 30 mois	131	44,5	-	-	-	-
Apport en fer pendant la grossesse	401	-	-	-	-	-
Oui	168	42,1	-	-	-	-
≥ 2 trimestres	68	16,9	-	-	-	-
Non	231	57,9	-	-	-	-
Gestité	401	-	2	1 ; 6	2,7	2,6 ; 2,9
Gestité ≥4 (%)	103	25,6	-	-	-	-
Parité	401	-	2	1 ; 5	2,4	2,3 ; 2,6
Parité ≥4 (%)	74	18,4	-	-	-	-
Lieu d'accouchement	401	-	-	-	-	-
En milieu médicalisé	397	99	-	-	-	-
A domicile	4	1	-	-	-	-
Mode d'accouchement	401	-	-	-	-	-
Voie basse	343	85,5	-	-	-	-
Voie haute	58	14,5	-	-	-	-
Score d'APGAR à 1 mn	397	-	10	9 ; 10	9,6	9,5 ; 9,7
Score d'APGAR à 5 mn	397	-	10	10 ; 10	9,9	9,9 ; 10
PN (g)	401	-	3400	3355 ; 3436	3395	2700 ; 4100
PN < 3000 (g)	81	20,1	-	-	-	-
PN ≥ 4000 (g)	40	10	-	-	-	-
<b>Statut vaccinal</b>						
BCG <sup>1</sup> à la naissance	401	100	-	-	-	-
Cicatrice du BCG	345	86	-	-	-	-
HBV <sup>2</sup> 1	401	100	-	-	-	-
HBV2	401	100	-	-	-	-
HBV3	398	99,3	-	-	-	-
Vaccin Polio oral 1	401	100	-	-	-	-
Vaccin Polio oral 2	401	100	-	-	-	-
Vaccin Polio oral 3	401	100	-	-	-	-
Vaccin Polio oral 4	391	97,5	-	-	-	-
DTCoq <sup>3</sup> 1	401	100	-	-	-	-
DTCoq 2	401	100	-	-	-	-
DTCoq 3	401	100	-	-	-	-
<b>Prophylaxie anti rachitique</b>						
Vitamine D3 1	401	100	-	-	-	-
Vitamine D3 2	396	99	-	-	-	-

IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; Méd, médiane ; Moy, moyenne ; P5, 5<sup>ème</sup> percentile ; P95, 95<sup>ème</sup> percentile ;  
<sup>1</sup>vaccin anti tuberculeux ; <sup>2</sup>vaccin anti hépatite B ; <sup>3</sup>vaccin anti diphtérique, anti tétanique et anti coquelucheux.

**Tableau 13.** Données anthropométriques de la population d'étude.

Variable	Valeurs					
	n	%	Méd	P5 ; P95	Moy	IC 95%
Poids (kg)	401	6	9,10	7,4 ; 11	9,18	9,07 ; 9,29
Taille (cm)	401	-	73	67 ; 78	72,7	72,4 ; 73
IMC	401	-	17,3	14,5 ; 20,2	17,4	17,2 ; 17,5
<b>Courbes de croissance du NCHS 2000</b>						
<b>Poids/âge</b>						
P/A (Z score)	401	-	-0,1	-1,7 ; +1,5	-0,05	-0,1 ; +0,05
Z score P/A <-2 DS	2	0,5	-	-	-	-
Z score P/A <-3DS	0	0	-	-	-	-
<b>Taille/âge</b>						
T/A (Z score)	401	-	0,0	-1,7 ; +1,7	0,0	-0,1 ; +0,1
Z score T/A <-2 DS	0	0	-	-	-	-
Z score T/A <-3DS	0	0	-	-	-	-
<b>Poids/ Taille</b>						
P/ T (Z score)	401	-	+0,1	-1,8 ; +1,9	+0,1	0,0 ; +0,2
Z score P/T <-2 DS	3	0,7	-	-	-	-
Z score P/T <-3 DS	0	0	-	-	-	-
<b>Courbes de croissance de l'OMS</b>						
<b>Poids/âge</b>						
P/A (Z score)	401	-	+0,3	-1,4 ; +1,8	+0,3	+0,2 ; +0,4
Z score P/A <-2 DS (%)	0	0	-	-	-	-
Z score P/A <-3DS (%)	0	0	-	-	-	-
<b>Taille/âge</b>						
T/A (Z score)	401	-	+0,2	-1,8 ; +2,0	+0,1	0,0 ; +0,3
Z score T/A <-2 DS	4	1	-	-	-	-
Z score T/A <-3DS	0	0	-	-	-	-
<b>Poids/ taille</b>						
P/ T (Z score)	401	-	+0,4	-1,6 ; +2,1	+0,4	+0,3 ; +0,5
Z score P/T <-2 DS	1	0,2	-	-	-	-
Z score P/T <-3 DS	0	0	-	-	-	-
<b>Indice de masse corporelle</b>						
IMC (Z score)	401	-	+0,3	-1,7 ; +2,2	+0,3	+0,2 ; +0,4
Z score IMC ≤-2	7	1,7	-	-	-	-
Z score IMC >+ 2 DS	30	7,5	-	-	-	-

IMC, indice de masse corporelle ; IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; Méd, médiane ; Moy, moyenne ; P5, 5<sup>ième</sup> percentile ; P95, 95<sup>ième</sup> percentile ; P/A, poids par rapport à l'âge ; P/T, poids par rapport à la taille ; T/A, taille par rapport à l'âge.

Commentaires : pas de cas d'hypotrophie, mais proportion non négligeable de surpoids.

## 1.6. Habitudes nutritionnelles

### 1.6.1. Modalités d'allaitement (cf. tableau 14)

Le taux d'allaitement maternel à la naissance était de 91,3 % avec une durée moyenne de 5,8 ± 3,5 mois et une durée dépassant 6 mois chez 43,5 % des nourrissons.

Le lait artificiel était déjà introduit chez 82,5 % des sujets, à un âge moyen de 3,7 ± 2,6 mois. Près de 58 % des sujets avaient consommé une formule infantile pour nourrissons et 49,6 % une

formule de suite. Au neuvième mois 67,7 % des sujets avaient déjà arrêté la formule de suite, avec un âge moyen d'arrêt de  $8,5 \pm 0,7$  mois.

Environ les 2/3 des sujets (63,1 %) consommaient du lait pasteurisé non enrichi en fer (type LAHDA ou CANDIA). L'âge moyen d'introduction de ce dernier était de  $7,7 \pm 1,1$  mois. Enfin, 6,7 % des sujets consommaient du lait de vache nature, avec un âge moyen d'introduction de  $7,7 \pm 1,7$  mois.

**Tableau 14.** Modalités d'allaitement de la population d'étude.

Variable	n	%	Méd	Valeurs		
				P5 ; P95	Moy	IC 95%
<b>Allaitement maternel</b>						
AM à la naissance (oui)	368	91,3	30	35 ; 21,1	30,6	30 ; 30,2
Durée de l'AM (mois)	368	-	6	1 ; 10	5,8	5,4 ; 6,1
Durée d'AM > 6 mois	175	43,5	-	-	-	-
<b>Allaitement artificiel</b>						
LA déjà introduit (oui)	331	82,5	-	-	-	-
Age d'introduction du LA (mois)	42	-	3	1 ; 9	3,7	1 ; 9
Consommation de FI 1 <sup>ier</sup> âge	233	58,1	-	-	-	-
Age d'arrêt de la FI 1 <sup>ier</sup> âge (mois)	233	-	6	4 ; 6	5,6	5,5 ; 5,7
Consommation de FI 2 <sup>ème</sup> âge	200	49,6	-	-	-	-
Age d'arrêt de la FI 2 <sup>ème</sup> âge (mois)	200	-	9	7 ; 9	8,5	8,4 ; 8,6
Arrêt de la FI 2 <sup>ème</sup> < 9 mois	272	67,7	-	-	-	-
Consommation de LV	27	6,7	-	-	-	-
Age d'introduction du LV (mois)	27	-	8	3,4 ; 9	7,7	7,0 ; 8,4
Consommation de LP	254	63,1	-	-	-	-
Age d'introduction du LP (mois)	254	-	8	5 ; 9	7,7	7,5 ; 7,8
Introduction du LP et ou LV < 9 mois	278	73,9	-	-	-	-

AM, allaitement maternel ; FI, formule infantile ; IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; Méd, médiane ; Moy, moyenne ; LA, lait artificiel ; LP, lait pasteurisé non enrichi en fer (type LAHDA ou CANDIA) ; LV, lait de vache nature ; P5, 5<sup>ème</sup> percentile ; P95, 95<sup>ème</sup> percentile.

*Commentaire : presque 70% des sujets recevaient du lait non enrichi en fer (LV nature ou LP).*

### 1.6.2. Modalités de la diversification alimentaire (cf. tableau 15)

L'âge moyen du début de la diversification alimentaire était de  $4,8 \pm 1,1$  mois. Le premier aliment solide introduit était représenté par les dérivés lactés dans des 56,1 % cas, les légumes dans 24,4 % cas et les céréales infantiles dans 15,5 % cas.

Les céréales infantiles déjà entamées chez 69,1 % des nourrissons, ont été introduites à un âge moyen de  $5,1 \pm 1,3$  mois.

Les protéines animales, introduites à un âge moyen de  $7,4 \pm 1,5$  mois, étaient consommées par 56,4 % des sujets.

Les fruits frais et/ou les jus de fruits étaient consommés par 83,5 %, avec un âge moyen d'introduction de  $5,9 \pm 1,6$  mois.

La grande majorité des sujets (98,8 %) consommaient des dérivés lactés, avec un âge moyen d'introduction de  $5 \pm 1,3$  mois.

L'âge moyen d'introduction de l'eau de boisson était de  $2 \pm 1,6$  mois et 71,6 % des nourrissons ne recevaient que de l'eau « minérale ».

**Tableau 15.** Modalités de la diversification alimentaire.

Variable	n	%	Valeurs			
			Méd	P5 ; P95	Moy	IC 95%
<b>Age du début de la DA (mois)</b>	401	-	4	3 ; 7	4,8	4,7 ; 4,9
<b>Premier aliment solide ou semi solide introduit</b>						
Céréales infantiles	62	15,5	-	-	-	-
Protéines animales	3	0,7	-	-	-	-
Légumes	98	24,4	-	-	-	-
Dérivés lactés	225	56,1	-	-	-	-
Autres	13	3,2	-	-	-	-
<b>Céréales infantiles</b>						
Consommation	277	69,1	-	-	-	-
Age d'introduction (mois)	277	-	5	3 ; 8	5,1	4,8 ; 5,3
<b>Protéines animales</b>						
Consommation	226	56,4	-	-	-	-
Age d'introduction (mois)	226	-	7	6 ; 10	7,4	7,2 ; 7,6
<b>Jus de fruits</b>						
Consommation	335	83,5	-	-	-	-
Age d'introduction (mois)	335	-	6	4 ; 9	5,9	5,7 ; 6,6
<b>Dérivés lactés</b>						
Consommation	396	98,8	-	-	-	-
Age d'introduction (mois)	396	-	5	3 ; 7	5,0	4,9 ; 5,2
<b>Eau</b>						
Age d'introduction (mois)	401	-	1	1 ; 6	2,0	1,8 ; 2,1
Consommation d'eau minérale	287	71,6	-	-	-	-

IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; Méd, médiane ; Moy, moyenne ; P5, 5<sup>ème</sup> percentile ; P95, 95<sup>ème</sup> percentile.  
*Commentaire : les protéines animales n'étaient pas encore introduites chez presque la moitié des sujets.*

### 1.6.3. Fréquence de consommation des aliments riches en fer et / ou augmentant son absorption digestive

Le tableau 16 présente la fréquence de consommation des aliments, autres que les formules infantiles, riches en fer et/ou augmentant son absorption.

On constate que les viandes et/ou les poissons principales sources de fer (d'origine majoritairement héminique) à forte biodisponibilité, ne sont que très faiblement consommés (moins de 2 fois par semaine dans 66,6 % des cas). Les raisons de non consommation les plus évoquées (cf. tableau 18) étaient : trop jeune pour (33,9 % des cas), ne l'aime pas (29,3 % des cas), trop coûteux (18,4 % des cas) et mauvais pour la santé de l'enfant (10,5 % des cas).

La même constatation est valable pour la consommation des œufs (moins de 2 fois par semaine dans 57 % des cas). La raison de non consommation la plus rapportée (cf. tableau 18) était : ne l'aime pas (63,3 % des cas).

La fréquence de consommation des céréales infantiles est également modeste (moins de 2 fois par semaine dans 48,5 % des cas, et plus de 3 fois par semaine chez seulement 13,1 % des nourrissons). Les raisons de non consommation les plus rapportées (cf. tableau 18) étaient : ne l'aime pas (64,8 % des cas) et trop coûteux (17 % des cas).

La fréquence de consommation des fruits frais et ou des jus de fruits, sources de vitamine C, ne dépasse 5 fois par semaine que dans 66,6 % des cas.

**Tableau 16.** Fréquence de consommation des aliments riches en fer et / ou augmentant son absorption digestive.

Aliments	≤ 1 jour		2 - 3 jours		4 - 5 jours		6 - 7 jours	
	/semaine		/semaine		/semaine		/semaine	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Viandes ou poissons	265	66,6	103	25,9	15	3,8	15	3,8
Œufs	225	57	118	29,9	29	7,3	23	5,8
Céréales infantiles	193	48,5	66	16,6	41	10,3	98	24,6
Fruit frais ou jus de fruit	65	16,2	116	28,9	60	15,0	160	39,9

Commentaire : faible consommation des aliments riches en fer.

#### 1.6.4. Fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et /ou entravant son absorption digestive

Le tableau 17 présente la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et /ou entravant son absorption.

On constate que les dérivés lactés et le pain sont consommés presque quotidiennement par la majorité des sujets et que la fréquence de consommation de thé n'est pas négligeable (plus de 5 fois par semaine dans 8,9 % des cas).

**Tableau 17.** Fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et / ou entravant son absorption digestive.

Aliments	≤ 1 jour		2 - 3 jours		4 - 5 jours		6 - 7 jours	
	/semaine		/semaine		/semaine		/semaine	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Dérivés lactés	15	3,7	39	9,7	37	9,2	310	76,3
Céréales préparation maison	194	48,9	139	35	51	12,8	13	3,3
Pain	16	4,0	29	7,2	20	5,0	336	83,8
Thé	282	70,3	68	17	15	3,7	36	8,9
Tisanes	294	73,3	80	20	19	4,7	8	2
Cacao (lait au chocolat)	345	86	38	9,5	10	2,5	8	2

Commentaire : forte consommation de pain et de dérivés lactés.

**Tableau 18.** Raison de non consommation des principaux aliments.

Aliments	Trop coûteux		Ne l'aime pas	Trop jeune pour	Mauvais pour l'enfant	Ne connaît pas
	n	%	%	%	%	%
Protéines animales	239	18,4	29,3	33,9	10,5	7,9
Œufs	188	1,6	63,3	14,9	12,8	7,4
Céréales infantiles	182	17,0	64,8	3,8	8,2	6,0
Fruit frais ou jus de fruit	58	19	39,7	13,8	20,7	6,9
Dérivés lactés	15	20,0	60,0	6,7	13,3	0
Céréales préparation maison	172	1,2	58,7	6,4	9,9	23,8
Pain	18	5,6	22,2	38,9	33,3	0
Thé	242	0,8	21,9	37,6	27,7	12,0
Tisanes	215	0,5	77,2	6,0	8,8	7,4
Cacao (lait au chocolat)	344	3,2	14,2	19,8	15,7	47,1

## 2. RESULTATS DU RAPPEL ALIMENTAIRE DES 24 HEURES

### 2.1. Apports quotidiens en macronutriments, en eau totale, en fibres et en électrolytes

Le tableau 19 présente les moyennes ( $\pm$  DS) et les médianes des apports quotidiens en énergie, eau totale, macronutriments, fibres alimentaires et électrolytes de notre population d'étude.

La médiane des apports quotidiens en énergie de notre population d'étude était de 742 Kcal et l'apport moyen de  $755 \pm 212$  Kcal.

L'apport quotidien médian en protéines était de 29g et l'apport moyen de  $29 \pm 11$  g.

Les apports quotidiens médians en lipides et en hydrates de carbone étaient respectivement de 27g et 92 g. Les apports respectifs moyens de ces mêmes nutriments étaient de  $27 \pm 9$  g et de  $92 \pm 30$  g.

Les apports quotidiens médians en eau totale, en sodium et en potassium étaient respectivement de 0,89 l, 433 mg et 1478 mg.

L'apport quotidien médian en fibres était de 2,8 g.

**Tableau 19.** Moyennes (DS) et médianes des apports quotidiens en énergie, eau totale, macronutriments, fibres alimentaires et électrolytes.

Nutriment	Moy $\pm$ DS	Méd
Energie (Kcal)	$755 \pm 212$	742
Eau (l)	$0,9 \pm 0,2$	0,89
Protéines (g)	$29 \pm 11$	29
Lipides (g)	$27 \pm 9$	27
Hydrates de carbones (g)	$92 \pm 30$	92
Fibres alimentaires (g)	$3,8 \pm 4,2$	2,8
Acides gras polyinsaturés (g)	$1,5 \pm 2,1$	0,7
Cholestérol (mg)	$51,5 \pm 74$	32
Sodium (mg)	$453 \pm 202$	433
Potassium (mg)	$1507 \pm 528$	1478

DS, déviation standard ; Méd, médiane ; Moy, moyenne.

*Commentaire : apport énergétiquemoyen légèrement au dessus du RNI (731 Kcal/jour).*

### 2.2. Apports quotidiens en vitamines et sels minéraux (sauf le fer)

Le tableau 20 présente les moyennes ( $\pm$  DS) et les médianes des apports quotidiens en vitamines et sels minéraux (sauf le fer).

Le logiciel Nutrisurvey ne permettant pas de calculer la teneur des repas en vitamine B12, les apports quotidiens en ce micronutriment ne figurent pas sur le tableau.

**Tableau 20.** Moyennes (DS) et médianes des apports quotidiens en vitamines et sels minéraux (sauf le fer).

Nutriment	Moy ± DS	Méd
Vitamine A (µg)	647 ± 640	422
Vitamine E (mg eq α- tocophérol)	2,8 ± 2,3	2,1
Vitamine B1 (mg)	0,5 ± 0,1	0,5
Vitamine B2 (mg)	1,1 ± 0,4	1,1
Vitamine B6 (mg)	0,7 ± 0,2	0,7
Folates (µg)	83 ± 44	76
Vitamine C (mg)	39 ± 44	31
Calcium (mg)	825 ± 334	842
Magnésium (mg)	114 ± 42	114
Phosphore (mg)	689 ± 280	693
Zinc (mg)	4,4 ± 1,7	4,2

DS, déviation standard ; Méd, médiane ; Moy, moyenne.

*Commentaire : apports moyens sub optimaux en thiamine, folates, vitamine C et zinc, alors que l'apport calcique est largement dessus du RNI.*

### 2.3. Apports quotidiens en fer

Le tableau 21 présente les moyennes (DS) et les médianes des apports quotidiens en fer.

La consommation quotidienne moyenne en fer était de  $4,3 \pm 3,1$  mg (médiane = 3,1 mg).

Trente six pour cent du fer consommé était amené par l'allaitement et principalement par les formules infantiles (formules infantiles 30 %, lait de vache en poudre 4 % et lait maternel 2 %) ; le reste (64 %) du fer provenait des aliments de compléments.

La contribution des différents groupes d'aliments de compléments à l'apport global en fer (cf. figure 15) étaient de : 30 % pour le groupe des céréales, pain et féculés (8 % pour les farines infantiles) ; 25 % pour celui des fruits et légumes ; 5 % pour les protéines animales (3 % seulement pour la viande et ou le poisson) et 3 % pour les produits laitiers.

La consommation moyenne de fer d'origine animale était de  $0,1 \pm 0,4$  mg (cf. tableau 21).

**Tableau 21.** Moyennes ± DS et médianes des apports quotidiens en fer.

Nutriment	Moy ± DS	Méd
Fer (mg)	$4,3 \pm 3,1$	3,1
Fer de complément <sup>e</sup>	$3 \pm 1,5$	2,9
Fer d'origine animale	$0,1 \pm 0,4$	0

DS, déviation standard ; Méd, médiane ; Moy, moyenne.

*Commentaire : faiblesse des apports en fer en générale et du fer d'origine animale en particulier.*

<b>Allaitement</b>	<b>36 %</b>
• Formules infantiles	30 %
• Lait de vache en poudre	4 %
• Allaitement maternel	2 %
<b>Aliments de complément</b>	<b>64 %</b>
<b>Pains, Céréales et féculents</b>	<b>30 %</b>
• Farines infantiles	8 %
• Autres aliments céréaliers	22 %
<b>Fruits et Légumes</b>	<b>25 %</b>
<b>Viandes, Poissons, Œufs</b>	<b>5 %</b>
• Viandes et poissons	3 %
• Œufs	2 %
<b>Produits laitiers</b>	<b>3 %</b>
<b>Produits Sucrés</b>	<b>1 %</b>

**Figure 15.** Pourcentage de contribution à l'apport quotidien en fer des différents groupes d'aliments selon l'interview alimentaire des 24 heures.

### 3. RESULTATS DE L'EXPLORATION DU STATUT MARTIAL

#### 3.1. Résultats de l'exploration biochimique du statut martial

Les résultats de l'exploration biochimique du statut martial de la population d'étude sont résumés dans le tableau 22.

##### 3.1.1. La ferritine sérique

La valeur médiane de la ferritinémie de notre population était de 11,1  $\mu\text{g/L}$  (moyenne =  $17,7 \pm 14,4 \mu\text{g/L}$ ) et 53,7 % des sujets avaient une ferritinémie inférieure à 12  $\mu\text{g/L}$ .

##### 3.1.2. Les récepteurs solubles à la transferrine

Les récepteurs solubles à la transferrine n'ont été dosés, en raison de la cherté des réactifs, que chez seulement un peu plus de la moitié de la population. La valeur médiane de leur taux sérique était de 4,4  $\text{mg/L}$  (moyenne =  $4,7 \pm 2,7 \text{mg/L}$ ) et 68,3 % des sujets avaient un taux supérieur à 3,3  $\text{mg/L}$ .

##### 3.1.3. La C Réactive Protéine

La CRP était élevée ( $> 5 \text{mg/L}$ ) chez 14,2 % de la population avec un taux sérique médian de 1,9  $\text{mg/l}$  (moyenne =  $3,4 \pm 4,8 \text{mg/L}$ ) et chez 42 sujets (22,6 %) avec ferritinémie normale ( $\geq 12 \mu\text{g/L}$ ).

**Tableau 22.** Résultats de l'exploration biochimique du statut martial de la population d'étude.

Variable	n	%	Méd	Valeurs		
				P5 ; P95	Moy	IC 95%
<b>Ferritine</b>						
Ferritine (µg/L)	401	-	11,1	3,3 ; 46,3	17,7	16,3 ; 19,2
Ferritine < 12 µg/L	216	53,7	-	-	-	-
<b>RsTf</b>						
RsTf (mg/L)	205	-	4,4	0,96 ; 9,3	4,7	4,3 ; 5,1
RsTf > 3,3 mg/L	140	68,3	-	-	-	-
<b>CRP</b>						
CRP (mg/L)	394	-	1,9	0,4 ; 12,3	3,4	2,9 ; 3,8
CRP > 5 mg/L	140	14,2	-	-	-	-

CRP : C Réactive Protéine ; P5, 5<sup>ème</sup> percentile ; P95, 95<sup>ème</sup> percentile; RsTf : Récepteurs solubles à la transferrine.

### 3.2. Caractéristiques hématimétriques

Les caractéristiques hématimétriques de la population d'étude sont résumées dans le tableau 23.

#### 3.2.1. Le taux d'hémoglobine

Le taux médian d'hémoglobine était de 11,2 g/dL (moyenne =  $10,9 \pm 1,0$  mg/dL) et 39,2 % des nourrissons étaient anémiques ( $Hb < 11$  g/dL). Il s'agissait d'une anémie légère ( $Hb < 11$  et  $\geq 9$  g/dL) dans 89,7 % des cas et modérée ( $Hb < 9$  et  $\geq 7$  g/dL) dans 10,3 % des cas. Aucun cas d'anémie sévère n'a été retrouvé.

#### 3.2.2. Le volume globulaire moyen

La valeur médiane du VGM était de  $71,7 \mu^3$  (moyenne =  $70,8 \pm 5,3 \mu^3$ ) et 42,3 % des nourrissons avaient une microcytose ( $VGM < 70 \mu^3$ ). Aucun cas de macrocytose ( $VGM > 82 \mu^3$ ) n'a été retrouvé.

#### 3.2.3. L'indice de distribution des globules rouges

La valeur médiane de l'IDR était de 14 (moyenne =  $14,8 \pm 2,3 \mu^3$ ) et 35,3 % des nourrissons avaient une valeur au dessus du cut-off retenu ( $\geq 16$ ).

### 3.3. Corrélations entre les différents paramètres biologiques du statut martial

Le tableau 24 présente les corrélations entre les différents paramètres biologiques du statut martial de la population d'étude.

La ferritine était corrélée modérément aux récepteurs solubles à la transferrine ( $r = -0,58$ ,  $n = 205$ ,  $p < 0,01$ ), au VGM ( $r = -0,56$ ,  $n = 401$ ,  $p < 0,01$ ) et à l'hémoglobine ( $r = 0,54$ ,  $n = 401$ ,  $p < 0,01$ ), et faiblement à l'IDR ( $r = -0,49$ ,  $n = 401$ ,  $p < 0,01$ ).

Le VGM était fortement corrélé aux récepteurs solubles de la transferrine ( $r = -0,73$ ,  $n = 205$ ,  $p < 0,01$ ), à l'IDR ( $r = -0,80$ ,  $n = 401$ ,  $p < 0,01$ ) et à l'hémoglobine ( $r = 0,83$ ,  $n = 401$ ,  $p < 0,01$ ).

Les récepteurs solubles à la transferrine étaient corrélés modérément à l'IDR ( $r = 0,62$ ,  $n = 205$ ,  $p < 0,01$ ) et fortement à l'hémoglobine ( $r = -0,77$ ,  $n = 205$ ,  $p < 0,01$ ).

L'IDR était fortement corrélé à l'hémoglobine ( $r = -0,70$ ,  $n = 401$ ,  $p < 0,01$ ).

**Tableau 23.** Caractéristiques hématimétriques de la population d'étude.

Variable	Valeurs					
	n	%	Méd	P5 ; P95	Moy	IC 95%
<b>Hémoglobine</b>						
Hb (g/dL)	401	-	11,2	9,1 ; 12,4	10,9	10,9 ; 11,1
Hb < 11 g/dL	158	39,2	-	-	-	-
Hb < 11 et ≥ 9 g/dL	141	28,9	-	-	-	-
Hb < 9 et ≥ 7 g/dL	16	4,0	-	-	-	-
Hb < 7 et ≥ 4 g/dL (%)	0	0	-	-	-	-
Hb < 4 g/dL	0	0	-	-	-	-
<b>Volume globulaire moyen</b>						
VGM (μ <sup>3</sup> )	401	-	71,7	60,9 ; 78,1	70,8	70,2 ; 71,3
VGM < 70 μ <sup>3</sup>	170	42,3	-	-	-	-
<b>Indice de distribution des globules rouges</b>						
IDR	401	-	14	12 ; 19	14,8	14,6 ; 25,1
IDR ≥ 16	141	35,3	-	-	-	-

Hb, Hémoglobine ; IC 95%, intervalle de confiance à 95% ; IDR, Indice de distribution des globules rouges ; Méd, médiane ; Moy, moyenne ; P95, 95<sup>ième</sup> percentile ; VGM, Volume globulaire moyen.

**Tableau 24.** Corrélations <sup>†</sup> (n) entre les différents paramètres biologiques du statut martial de la population d'étude.

	FERRITINE	VGM	RsTf	IDR	Hb
FERRITINE		0,56* (401)	- 0,58* (205)	- 0,49* (401)	0,54* (401)
VGM	0,56* (401)		- 0,73* (205)	- 0,80* (401)	0,83* (401)
RsTf	- 0,58* (205)	- 0,73* (205)		0,62* (205)	- 0,78* (205)
IDR	- 0,49* (401)	- 0,80* (401)	0,62* (205)		- 0,70* (401)
Hb	0,54* (401)	0,83* (401)	- 0,77* (205)	- 0,70* (401)	

CRP, C Réactive Protéine (mg/L) ; Hb, hémoglobine (g/dL) ; IDR, indice de distribution des globules rouges ; RsTf, récepteurs solubles à la transferrine (mg/L).

<sup>†</sup> r de Pearson (force d'association en valeur absolue : forte entre 0,7 et 1, modérée entre 0,7 et 0,3 et faible ou insignifiante au dessous de 0,3).

\*P < 0,01

#### 4. MANIFESTATIONS CLINIQUES POTENTIELLEMENT EN RAPPORT AVEC LA CARENCE MARTIALE (ET/OU L'ANEMIE)

Nous avons recherché au cours de l'examen clinique des nourrissons enquêtés les 3 signes principaux que sont la notion de géophagie, la présence d'une pâleur cutanée et ou muqueuse et la palpation d'une splénomégalie. (cf. tableau 25)

##### 4.1. Notion de géophagie

Une notion de géophagie a été retrouvée chez 5 patients (1,2 % des cas).

##### 4.2. Splénomégalie

Une pointe de rate (splénomégalie stade 1) a été palpée chez 4 patients (1 % des cas).

#### 4.3. Pâleur cutanée et ou muqueuse

Une pâleur cutanée et/ou muqueuse a été retrouvée chez 57 patients (14,1 % des cas).

La constatation clinique d'une pâleur cutanée et ou muqueuse s'est avéré un signe très peu sensible pour dépister une baisse de l'hémoglobine au dessous de 11 g/dl (sensibilité de 31,1 %, spécificité de 96,6 %, valeur prédictive positive de 86 % et valeur prédictive négative de 68,6%). La sensibilité s'est améliorée lorsque le taux d'hémoglobine était inférieur à 9 g/dL. (cf. tableau 26)

**Tableau 25.** Données de l'examen clinique de la population d'étude (n=401).

Signe clinique	Effectif	
	n	%
<b>Pâleur cutanée et ou muqueuse</b>		
Présente	57	14,1
Absente	344	85,8
<b>Notion de géophagie</b>		
Présente	5	1,2
Absente	396	98,8
<b>Splénomégalie</b>		
Présente	4	1
Absente	397	99

**Tableau 26.** Sensibilité, spécificité, valeurs prédictives et indice de Youden ; de la pâleur cutanée et ou muqueuse pour diagnostiquer une anémie.

	Sensibilité	Spécificité	VPP	VPN	Indice de Youden*
<b>Hb &lt; 9 g/dl</b>	93,7 %	89 %	26,2 %	99,6 %	0,83
<b>Hb &lt; 11 g/dl</b>	31,1 %	96,6 %	86 %	68,6 %	0,28

Hb, hémoglobine ; VPN, valeur prédictive négative ; VPP, valeur prédictive positive.

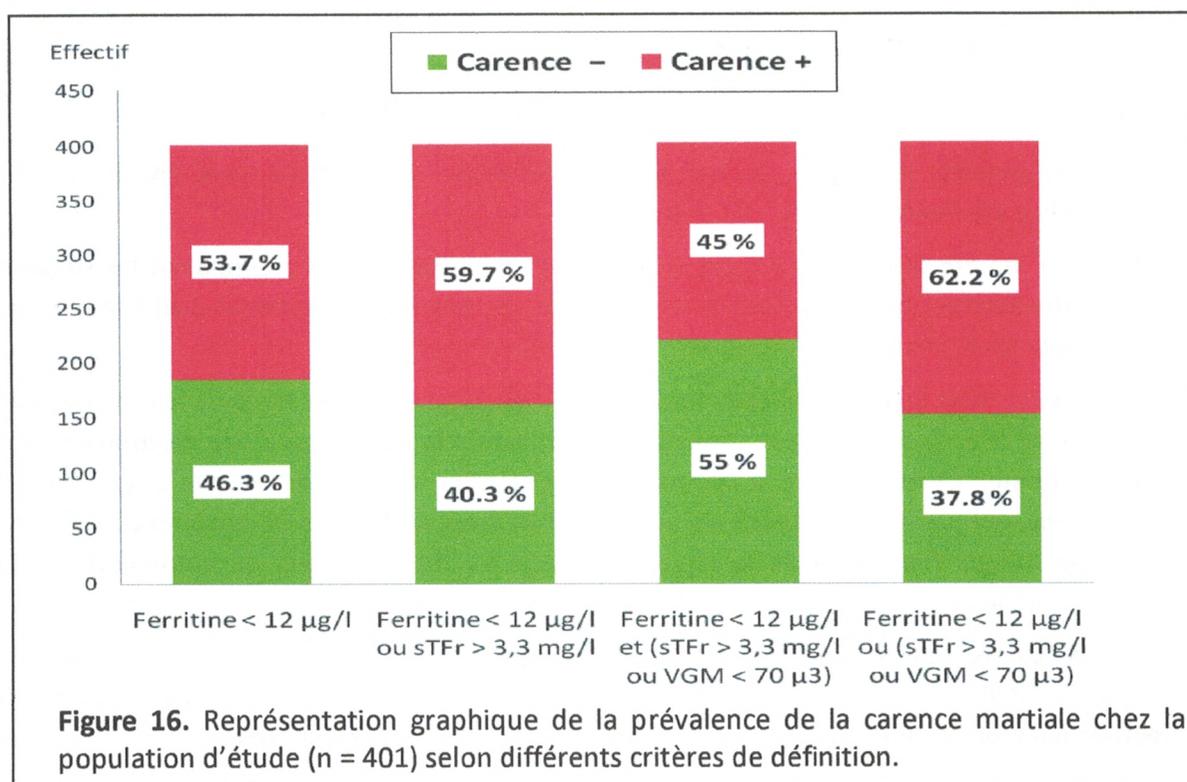
\* sensibilité + spécificité - 1 ; "Indice négatif = test inefficace ; Indice se rapproche du 1 = test efficace».

*Commentaire : l'examen clinique n'a qu'un faible rendement dans le dépistage des anémies légères.*

## 5. PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE

### 5.1. Prévalence de la carence martiale avec ou sans anémie

La prévalence de la carence martiale avec ou sans anémie différait selon les critères retenus pour la définir (cf. figure 16). Elle était de 53,7 % selon le modèle ferritine seule (ferritinémie < 12 µg/L), 59,7 % selon modèle ferritinémie < 12 µg/L ou récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L, 45 % selon modèle ferritinémie < 12 µg/L et (récepteurs solubles de la transferrine > 3,3 mg/L ou VGM < 70 µ<sup>3</sup>) et 62,2 % selon modèle ferritinémie < 12 µg/L ou récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L ou VGM < 70 µ<sup>3</sup>.



Même si le dosage des récepteurs soluble à la transferrine n'a pu être réalisé chez tous les sujets, le modèle ferritinémie < 12 µg/l ou RsTf > 3,3 mg/l est celui qui offre le plus d'avantage en terme de sensibilité en raison du fait qu'il permet d'inclure les sujets dont la ferritine était normale suite à une élévation de la CRP et des RsTf élevés traduisant un déficit de l'érythropoïèse liée à la carence en fer (non influencée par l'élévation de la CRP).

Le dosage des récepteurs solubles à la transferrine ayant été réalisé après celui de la CRP, nous avons choisi de le réserver préférentiellement aux sujets qui avaient une ferritinémie normale et un syndrome inflammatoire (CRP >5mg/l). Le dosage des RsTf, a pu être ainsi réalisé chez la majorité (76,2 %) des patients présentant un syndrome inflammatoire et une ferritinémie normale et n'a pas été fait chez seulement 11 patients (cf. tableau 27).

**Tableau 27.** Tableau croisé des effectifs des nourrissons selon les valeurs de la ferritinémie (< 12 µg/L et ≥ 12 µg/L), des RsTf (≤ 3.3 mg/L et > 3,3 mg/L) et de la CRP (≤ 5 mg/L et > 5 mg/L).

		FERRITINEMIE						
		< 12 µg/L			≥ 12 µg/L			
		RsTf		RsTf	RsTf			
		NF	> 3,3 mg/L	≤ 3,3 mg/L	NF	> 3,3 mg/L	≤ 3,3 mg/L	
		Effectif	Effectif	Effectif	Effectif	Effectif	Effectif	
	NF	1	2	2	0	1	1	2
<b>CRP</b>	> 5 mg/L	0	5	8	0	10	17	15
	≤ 5 mg/L	0	88	105	6	91	6	43

CRP, C Réactive Protéine (mg/L); NF, non fait ; RsTf, récepteurs solubles à la transferrine (mg/L).

## 5.2. Prévalence de l'anémie par carence martiale

La prévalence globale de l'anémie (comme signalé plus haut) était de 39,2 %.

Parmi les patients anémiques, dix huit avaient une ferritinémie normale (avec une élévation de la CRP chez 16 d'entre eux) (cf. tableau 28).

Les Rstf ont été dosés chez 8 patients parmi les 16 anémiques qui présentaient les stigmates d'une inflammation biologique (CRP > 5 mg/L) et une ferritinémie normale. Leurs taux étaient élevés chez les 8 patients.

Le taux des Rstf était normal chez les 2 patients anémiques et chez lesquels les chiffres de la ferritinémie et de la CRP étaient normaux, ce qui justifia la réalisation d'une électrophorèse de l'hémoglobine. Cette dernière a permis de dépister un trait thalassémique chez l'un des nourrissons, qui par ailleurs n'avait aucun antécédent familial. Un test thérapeutique au fer, puis à l'acide folique (en raison de la réponse partielle au fer), a permis de normaliser le taux d'hémoglobine chez le second nourrisson.

Les 8 autres nourrissons anémiques qui présentaient les stigmates d'une inflammation biologique (CRP > 5 mg/L) et une ferritinémie normale et chez lesquels les Rstf n'ont pas été réalisés ont répondu favorablement au traitement martial (test thérapeutique).

Au total, en prenant comme définition de la carence martiale le modèle « ferritinémie < 12 µg/L ou Rstf > 3,3 mg/L » la prévalence de l'anémie par carence martiale était de 36,5 %.

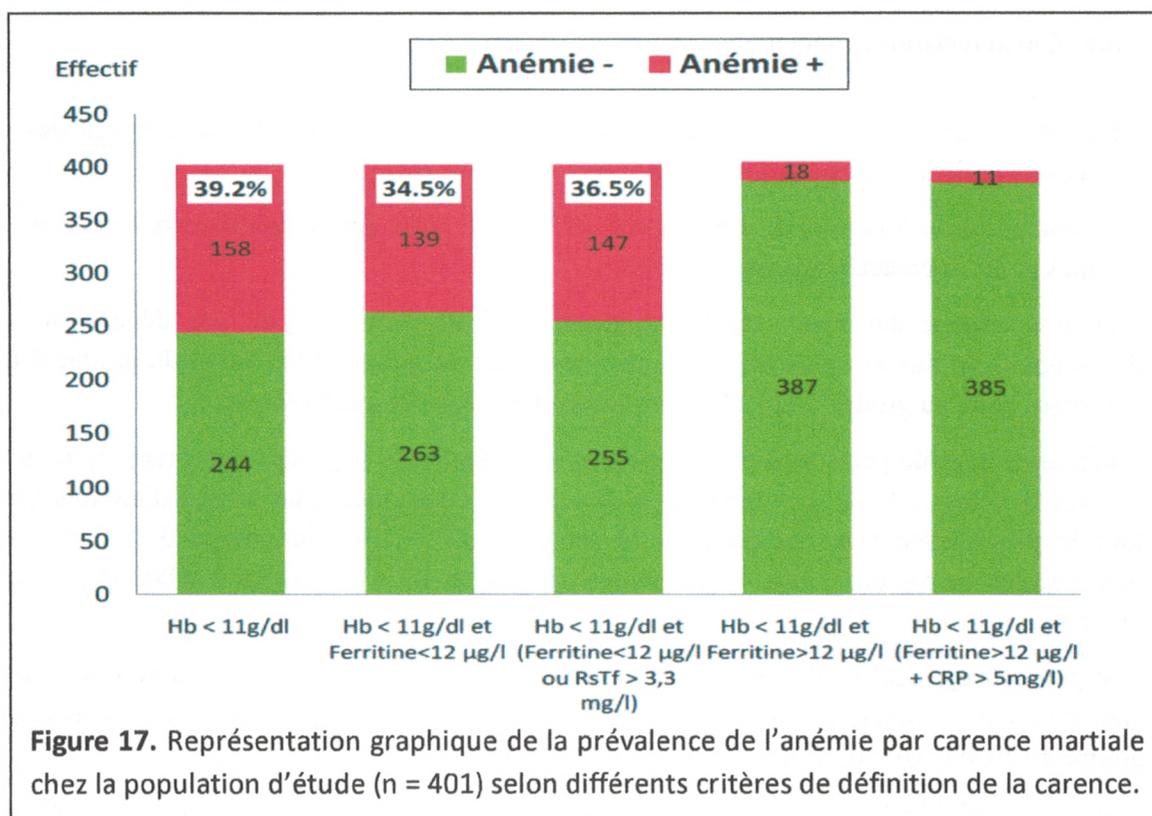
Pour le reste des anémies (2,7 %) : hormis la thalassémie hétérozygote découverte chez un nourrisson et la carence en folates très probable chez un autre, la réponse favorable au traitement martial (test thérapeutique) chez les patients nous permet de retenir également la carence en fer comme étiologie (avec plus ou moins l'intrication de l'inflammation).

La figure 17 présente de la prévalence de l'anémie par carence martiale chez la population d'étude selon différents critères de définition de la carence.

**Tableau 28.** Tableau croisé des effectifs des nourrissons selon les valeurs de l'hémoglobine (≥ 11 g/dl et < 11 g/dl), la ferritinémie (< 12 µg/l et ≥ 12 µg/l), des Rstf (≤ 3.3 mg/l et > 3.3 mg/l) et de la CRP (≤ 5 mg/l et > 5 mg/l).

		Hémoglobine									
		≥ 11 g/dL					< 11 g/dL				
		FERRITINEMIE					FERRITINEMIE				
		< 12 µg/L		≥ 12 µg/L			< 12 µg/L		≥ 12 µg/L		
		CRP		CRP			CRP		CRP		
		> 5	≤ 5	NF	> 5	≤ 5	NF	> 5	≤ 5	> 5	≤ 5
		n	n	n	n	n	n	n	n	n	n
Rstf	NF	2	33	1	2	89	2	3	55	8	2
	> 3,3	1	36	1	9	6	2	7	69	8	0
	≤ 3,3	0	4	2	15	43	0	0	2	0	0

CRP, C Réactive Protéine (mg/L); n, effectif ; NF, non fait ; Rstf, récepteurs solubles à la transferrine (mg/L).



## 6. COMPARAISON ENTRE LES DIFFERENTES CARACTERISQUES DES PATIENTS SELON LEUR STATUT MARTIAL

Dans cette partie nous avons comparé les caractéristiques (sociodémographiques, anthropométriques, cliniques et nutritionnelles) des sujets en fonction de leur statut en fer. Quatre groupes de sujets ont été individualisés :

- Le premier groupe correspond aux sujets non carencés en fer et non anémiques (groupe contrôle ou groupe 1, n = 162).
- Le deuxième groupe correspond à tous les sujets carencés en fer (« ferritinémie < 12 µg/L ou RsTf > 3,3 mg/L », qu'ils soient anémiques ou non (groupe 2, n = 240).
- Le troisième groupe correspond aux sujets carencés en fer (« ferritinémie < 12 µg/L ou RsTf > 3,3 mg/L », non anémiques (groupe 3, n = 94).
- Le quatrième groupe correspond aux sujets carencés en fer (« ferritinémie < 12 µg/L ou RsTf > 3,3 mg/L » et anémiques (groupe 4, n = 146).

Le test du  $\chi^2$  (de conformité entre 2 groupes et d'homogénéité entre tous les groupes) a été utilisé pour la comparaison des pourcentages ; le Test-t (entre 2 groupes) et l'ANOVA (entre tous les groupes) pour les moyennes.

## 6.1. Caractéristiques sociodémographiques et économiques

Le tableau 29 rapporte les caractéristiques sociodémographiques et économiques des sous groupes de patients classés en fonction de leurs statuts en fer.

La comparaison a permis de mettre en évidence des différences significatives entre les sous groupes pour les caractéristiques suivantes :

- un pourcentage des mères de faible niveau d'instruction (n'ayant pas dépassé le cycle d'enseignement moyen) plus important chez les sujets du groupe 2 (33 %) et du groupe 4 (34,9 %) versus ceux du groupe 1 (24,1%) ( $p = 0,046$  et  $p = 0,04$ , respectivement) ;
- un pourcentage de pères sans profession plus important dans le groupe 4 par rapport au groupe 1 (14,5 % versus 6,8 %,  $p = 0,03$ , respectivement) ; un nombre total moyen d'enfants dans la famille plus élevée chez les patients du groupe 2 ( $3 \pm 1,9$ ), du groupe 3 ( $3,2 \pm 2,1$ ) et paradoxalement pas du groupe 4, par rapport au groupe 1 ( $2,6 \pm 1,6$ ) ( $p = 0,002$  et  $p = 0,001$ , respectivement) ;
- un pourcentage également plus important de familles chez lesquelles le nombre total d'enfant était supérieur à 3 chez les sujets du groupe 2 (31,3 %) et du groupe 3 (34,7 %) versus ceux du groupe 1 (20,4%) ( $p = 0,02$  et  $p = 0,01$ , respectivement) ;
- un nombre d'enfants dans la famille d'âge  $\leq 59$  mois plus élevée chez les patients du groupe 2 par rapport au groupe 1 ( $1,6 \pm 0,8$  versus  $1,4 \pm 0,7$ ,  $p = 0,04$ ) ; un pourcentage plus important de familles qui avaient plus d'un enfant d'âge  $\leq 59$  mois dans groupe 2 (44,2%) et le groupe 3 (46,3%) par rapport au groupe 1 (32,7 %) ( $p = 0,02$  et  $p = 0,03$ , respectivement) ;
- un revenu familial mensuel moyen plus bas chez les sujets du groupe 2 ( $21895 \pm 10836$  DA) et du groupe 4 ( $21020 \pm 9981$ DA) versus ceux du groupe 1 ( $25514 \pm 14054$  DA) ( $p = 0,004$  et  $p = 0,002$ , respectivement) ;
- et un pourcentage plus important de familles dont le revenu mensuel moyen était inférieur à 20 000 DA chez les sujets du groupe 2 (50,8 %) et du groupe 4 (52,1%) versus ceux du groupe 1 (38,5 %) ( $p = 0,02$  et  $p = 0,01$ , respectivement).

La comparaison n'a pas fait par contre apparaître de différence significative entre les groupes pour les variables suivantes : sexe de l'enfant, âge des parents, statut matrimonial des parents, l'activité professionnelle de la mère (pourcentage de mères sans profession), le niveau d'instruction du père (pourcentage de pères n'ayant pas dépassé le cycle d'enseignement moyen) , nombre de personnes vivant sous le même toit, type et régime d'habitation, possession de voiture et couverture maladie (assurance maladie).

**Tableau 29a.** Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets classés en fonction de leur statut en fer.

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
Age de l'enfant (mois)	401	M ± DS	9,4 ± 0,5	9,2 ± 0,6 0,29 <sup>‡</sup>	9,3 ± 0,5 0,14 <sup>‡</sup>	9,4 ± 0,6 0,65 <sup>‡</sup> /0,29 <sup>‡</sup>	0,34
Garçons <sup>‡</sup>	202	%	39,1	60,8	21,3	39,6	<,001
		P <sup>2</sup>		0,002 <sup>‡</sup>	0,04 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,02 <sup>‡</sup>	
Filles <sup>‡</sup>	199	%	41	62,3	26	33	<,001
		P <sup>2</sup>		0,002 <sup>‡</sup>	0,08 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
Age de la mère (ans)	401	M ± DS	31 ± 5,9	30,3 ± 5,9 0,28 <sup>‡</sup>	30,7 ± 6,2 0,71 <sup>‡</sup>	30,1 ± 5,7 0,19 <sup>‡</sup> /0,45 <sup>‡</sup>	0,42
Statut matrimonial* (% mariées)	398	%	100	98,7	98,9	98,6	NS
		P <sup>2</sup>		NS <sup>‡</sup>	NS <sup>‡</sup>	NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	
Profession de la mère (% sans profession)	74	%	21,6	16,3	15,8	16,4	0,5
		P <sup>2</sup>		0,2 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
Niveau d'instruction de la mère ≤ CEM	119	%	24,1	33,3	30,5	34,9	0,5
		P <sup>2</sup>		0,046 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,04 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
Age du père (ans)	401	M ± DS	38,1 ± 5,8	38,8 ± 6,7 0,28 <sup>‡</sup>	39,1 ± 6,5 0,21 <sup>‡</sup>	38,6 ± 6,8 0,49 <sup>‡</sup> /0,58 <sup>‡</sup>	0,47
		P <sup>2</sup>					
Profession du père (% sans profession)	42	%	6,8	13	10,5	14,5	0,14
		P <sup>2</sup>		0,05 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,03 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
Niveau d'instruction du père ≤ CEM	125	%	31,5	30,8	27,4	32,9	0,8
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
Nombre total d'enfants dans la famille	401	M ± DS	2,6 ± 1,6	3 ± 1,9 0,02 <sup>‡</sup>	3,2 ± 2,1 0,01 <sup>‡</sup>	2,9 ± 1,7 0,13 <sup>‡</sup> /0,16 <sup>‡</sup>	0,02
		P <sup>2</sup>					
Nombre total d'enfants dans la famille >3	108	%	20,4	31,3	34,7	28,8	0,051
		P <sup>2</sup>		0,02 <sup>‡</sup>	0,01 <sup>‡</sup>	0,1 <sup>‡</sup> /0,3 <sup>‡</sup>	
Nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois	401	M ± DS	1,4 ± 0,7	1,6 ± 0,8 0,04 <sup>‡</sup>	1,6 ± 0,8 0,05 <sup>‡</sup>	1,6 ± 0,8 0,1 <sup>‡</sup> /0,65 <sup>‡</sup>	0,11
		P <sup>2</sup>					
Nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois > 1	159	%	32,7	44,2	46,3	42,5	0,09
		P <sup>2</sup>		0,02 <sup>‡</sup>	0,03 <sup>‡</sup>	0,08 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
Nombre de personnes vivant sous le même toit	401	M ± DS	7,3 ± 3,3	7 ± 4 0,35 <sup>‡</sup>	7,4 ± 3,7 0,37 <sup>‡</sup>	7,3 ± 4,2 0,45 <sup>‡</sup> /0,88 <sup>‡</sup>	0,64
		P <sup>2</sup>					
Nombre de personnes vivant sous le même toit > 9	85	%	17,9	23,3	25,3	22,6	0,5
		P <sup>2</sup>		0,2 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	

**Tableau 29b.** Comparaison des caractéristiques sociodémographiques des sujets classés en fonction de leur statut en fer (suite).

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
<b>Type d'habitat</b>	401						
<b>Sans abri</b>	1	%	0	0,4	1,1	0	NS
		P <sup>2</sup>		NS <sup>‡</sup>	NS <sup>‡</sup>	NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	
<b>Bidonville</b>	41	%	6,8	12,6	10,5	13,8	0,2
		P <sup>2</sup>		0,06 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
<b>Maison traditionnelle</b>	227	%	62,1	57,3	58,9	56,6	0,9
		P <sup>2</sup>		0,7 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	
<b>Appartement</b>	78	%	22,4	17,6	17,9	17,2	0,5
		P <sup>2</sup>		0,24 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
<b>Appartement standing</b>	8	%	2,5	1,7	2,1	1,4	0,9
		P <sup>2</sup>		0,7 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
<b>Villa</b>	46	%	13	10,5	9,5	11	0,8
		P <sup>2</sup>		0,4 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	
<b>Régime d'habitation</b>	401						
<b>Locataire</b>	117	%	29,2	29,3	27,4	30,3	0,9
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
<b>Propriétaire</b>	273	%	67,7	68,2	68,4	68,3	0,9
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
<b>Voiture familiale (Oui)</b>	151	%	37,3	38,1	43,2	34,5	0,6
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,2 <sup>‡</sup>	
<b>Assurance-maladie (Oui)</b>	219	%	58,4	52,3	54,7	50,3	0,4
		P <sup>2</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
<b>Revenu mensuel familial (DA)</b>	401	M ± SD	25514 ± 14054	21895 ± 10836	23416 ± 11994	21020 ± 9981	0,007
		P <sup>2</sup>		0,004 <sup>‡</sup>	0,22 <sup>‡</sup>	0,002 <sup>‡</sup> /0,08 <sup>‡</sup>	
<b>Revenu mensuel familial &lt; 2x10<sup>4</sup> DA</b>	184	%	38,5	50,8	48,4	52,1	0,055
		P <sup>2</sup>		0,02 <sup>‡</sup>	0,1 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup> /0,01 <sup>‡</sup>	

CEM, Collège d'enseignement moyen ; NS, différence non significative.

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4 ; <sup>‡</sup>, statut matrimonial de la mère.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes ( <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ; <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

<sup>‡</sup> la comparaison entre garçons et filles selon leur statut martial n'a pas objectivé de différence significative.

## 6.2. Caractéristiques obstétricales

Le tableau 30 rapporte les caractéristiques obstétricales des sous groupes de patients classés en fonction de leurs statuts en fer.

On ne constate aucune différence significative entre les groupes de patients quelque soit la variable étudiée : contraception, intervalle inter génésique, gestité, parité, prise de fer pendant la grossesse, lieu et mode d'accouchement et le score d'APGAR.

**Tableau 30.** Comparaison des caractéristiques obstétricales des sujets classés en fonction de leur statut en fer.

Variable	n	Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>		Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
		M ± SD					
Contraception (oui)	123	%	75,2	70,3	70,5	70,3	0,6
		P <sup>2</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
IIG* (mois)	292	M ± SD	38 ± 26	39 ± 25	40 ± 27	38 ± 25	0,19
		P <sup>2</sup>		0,78 <sup>‡</sup>	0,65 <sup>‡</sup>	0,94 <sup>‡</sup> /0,69 <sup>‡</sup>	
IIG < 30 mois	130	%	64,6	56,7	58,9	54,8	0,3
		P <sup>2</sup>		0,1 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,07 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
Fer pendant la grossesse	168	%	44,1	40,8	46,3	36,8	0,4
		P <sup>2</sup>		0,4 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup> /0,1 <sup>‡</sup>	
Fer pendant la grossesse ≥ 2 trimestres	68	%	15,5	17,9	20	16,4	0,7
		P <sup>2</sup>		0,4 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
Gestité	401	M ± SD	2,6 ± 1,5	2,8 ± 1,6	2,7 ± 1,6	2,8 ± 1,6	0,75
		P <sup>2</sup>		0,48 <sup>‡</sup>	0,69 <sup>‡</sup>	0,45 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
Gestité ≥4	103	%	24,8	26,3	29,5	24	0,8
		P <sup>2</sup>		0,5 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,3 <sup>‡</sup>	
Parité	401	M ± SD	2,3 ± 1,3	2,5 ± 1,4	2,5 ± 1,4	2,5 ± 1,4	0,43
		P <sup>2</sup>		0,2 <sup>‡</sup>	0,35 <sup>‡</sup>	0,22 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
Parité ≥4	74	%	15,5	20,4	22,1	19,2	0,5
		P <sup>2</sup>		0,1 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
Accouchement en milieu hospitalier	332	%	83,2	82,1	82,1	82,2	1
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
Accouchement par voie basse	343	%	83,2	86,7	90,5	84,2	0,4
		P <sup>2</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,1 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,2 <sup>‡</sup>	
Score d'APGAR à 1 mn	378	M ± SD	9,6 ± 1,1	9,7 ± 0,9	9,7 ± 1	9,7 ± 0,7	0,29
		P <sup>2</sup>		0,13 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,12 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
Score d'APGAR à 5 mn	372	M ± SD	9,9 ± 0,5	9,9 ± 0,3	10 ± 0,3	9,9 ± 0,3	0,39
		P <sup>2</sup>		0,17 <sup>‡</sup>	0,32 <sup>‡</sup>	0,26 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	

IIG, intervalle inter génésique.

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes († pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ;

‡ pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

### 6.3. Caractéristiques anthropométriques

Les tableaux 31 (a et b) comparent les caractéristiques anthropométriques des sous groupes de patients classés en fonction de leurs statuts en fer.

Les différents groupes avaient des indices anthropométriques comparables sauf pour :

- le Z score moyen de la taille par rapport à l'âge, significativement plus bas chez les sujets des groupes 2 ( $0,02 \pm 1,2$ ) et 4 ( $0,01 \pm 1,2$ ) versus celui du groupe 1 ( $0,3 \pm 1,2$ ) ( $p = 0,02$  et  $p = 0,01$ , respectivement) ;
- l'IMC moyen significativement plus élevé chez les sujets du groupe 2 par rapport à celui du groupe 1 ( $17,5 \pm 1,8$  versus  $17,1 \pm 1,8$ ,  $p = 0,038$ ) ;
- le pourcentage de patients avec un Z score IMC  $> + 2$  DS, significativement plus élevé chez les sujets du groupe 4 par rapport à celui du groupe 3 (11,6 % versus 4,2 %,  $p = 0,04$ ) ;
- et le pourcentage de patients ayant gagné plus de 5,8 kg par rapport à leurs poids de naissance, significativement plus élevé chez les sujets du groupe 4 par rapport à celui du groupe 1 (58,7% versus 52,1 %,  $p = 0,04$ ).

**Tableau 31a.** Comparaison des données anthropométriques des sujets classés en fonction de leur statut en fer.

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>†</sup>
PN (g)	401	M ± SD	3418 ± 421	3380 ± 407	3361 ± 402	3392 ± 411	0,57
		P <sup>‡</sup>		0,37 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,59 <sup>‡</sup> /0,57 <sup>‡</sup>	
PN < 3000 gr	81	%	19,3	20,8	20	21,2	0,9
		P <sup>‡</sup>		0,7 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
PN ≥ 4000 gr	40	%	11,2	8,8	10,5	8,2	0,8
		P <sup>‡</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
PN < 3000 et ≥ 4000 g	121	%	30,4	29,6	30,5	29,5	0,99
		P <sup>‡</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
Poids (kg)	401	M ± SD	9,13 ± 1,07	9,21 ± 1,11	9,13 ± 0,97	9,27 ± 1,19	0,46
		P <sup>‡</sup>		0,45 <sup>‡</sup>	0,98 <sup>‡</sup>	0,28 <sup>‡</sup> /0,33 <sup>‡</sup>	
Gain pondéral* (kg)	401	M ± SD	5,7 ± 1,06	5,8 ± 1,09	5,76 ± 0,96	5,89 ± 1,17	0,33
		P <sup>‡</sup>		0,24 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,16 <sup>‡</sup> /0,37 <sup>‡</sup>	
Gain pondéral > 5,8 kg	208	%	46,6	55,9	52,1	58,7	0,14
		P <sup>‡</sup>		0,06 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,04 <sup>‡</sup> /0,28 <sup>‡</sup>	
Taille (cm)	401	M ± SD	73 ± 3	73,5 ± 3	72 ± 3	73 ± 3	0,12
		P <sup>‡</sup>		0,2 <sup>‡</sup>	0,05 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,12 <sup>‡</sup>	
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	401	M ± SD	17,1 ± 1,8	17,5 ± 1,8	17,6 ± 1,5	17,5 ± 1,9	0,11
		P <sup>‡</sup>		0,038 <sup>‡</sup>	0,06 <sup>‡</sup>	0,09 <sup>‡</sup> /0,74 <sup>‡</sup>	

DS, déviation standard ; IMC, indice de masse corporelle ; M, moyenne ; PN, poids de naissance.

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4 ; \* Poids - PN.

P<sup>†</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>‡</sup> pour la comparaison entre deux groupes (<sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ;

<sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

**Tableau 31b.** Comparaison des Z scores (OMS 2005) des sujets classés en fonction de leur statut en fer.

Variable		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
P/A (Z score)	401	M ± SD 0,3 ± 1 P <sup>2</sup>	0,3 ± 0,9 NS <sup>‡</sup>	0,3 ± 0,8 NS <sup>‡</sup>	0,3 ± 1 NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	0,87
T/A (Z score)	401	M ± SD 0,3 ± 1,2 P <sup>2</sup>	0,02 ± 1,2 0,01 <sup>‡</sup>	0,03 ± 1,2 0,07 <sup>‡</sup>	0,01 ± 1,2 0,02 <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	0,047
Z score T/A < - 2 DS	4	% P	1,9 NS <sup>‡</sup>	0,4 NS <sup>‡</sup>	1,1 NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	NS
P/ T (Z score)	401	M ± SD 0,2 ± 1,1 P <sup>2</sup>	0,4 ± 1,1 0,054 <sup>‡</sup>	0,5 ± 0,9 0,052 <sup>‡</sup>	0,4 ± 1,2 0,17 <sup>‡</sup> /0,54 <sup>‡</sup>	0,13
Z score P/T < - 2 DS	1	% P <sup>2</sup>	0,6 NS <sup>‡</sup>	0 NS <sup>‡</sup>	0 NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	NS
Z score P/T < - 3 DS	0	% P <sup>2</sup>	0 NS <sup>‡</sup>	0 NS <sup>‡</sup>	0 NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	NS
Z score IMC ≤ - 2 DS	4	% P <sup>2</sup>	1,9 NS <sup>‡</sup>	0,4 NS <sup>‡</sup>	0,7 NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	NS
Z score IMC > + 2 DS	30	% P <sup>2</sup>	5,5 0,2 <sup>‡</sup>	8,8 0,8 <sup>‡</sup>	11,6 0,05 <sup>‡</sup> /0,04 <sup>‡</sup>	0,1

DS, déviation standard ; IMC, indice de masse corporelle ; M, moyenne ; NS, différence non significative ; P/A, poids par rapport à l'âge ; P/T, poids par rapport à la taille ; T/A, taille par rapport à l'âge.

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes (‡ pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ; † pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

## 6.4. Caractéristiques nutritionnelles

### 6.4.1. Modalités d'allaitement

Le tableau 32 rapporte les modalités d'allaitement des sous groupes de patients classés en fonction de leur statut en fer.

#### 6.4.1.1. Allaitement maternel

Le taux d'allaitement maternel à la naissance était significativement plus important chez les sujets des groupes 2 (95,4%) , 3 (94,7 %) et 4 (95,9 %) versus celui du groupe 1 (86,3%) ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,03$  et  $p = 0,004$  ; respectivement). La durée de l'allaitement maternel (exclusif ou non exclusif) était également significativement plus longue chez les sujets des groupes 2 ( $6,5 \pm 3,4$  mois), 3 ( $5,8 \pm 3,5$  mois) et 4 ( $7 \pm 3,3$  mois) versus celui du groupe 1 ( $4,5 \pm 3,5$  mois) ( $p = <.001$ ,  $p = 0,006$  et  $p = <.001$ ; respectivement) et les sujets du groupe 4 versus ceux du groupe 3 ( $p = 0,01$ ). Le pourcentage de patients allaités au sein au delà de 6 mois était lui aussi plus important chez les sujets des groupes 2 (57,9 %), 3 (50 %) et 4 (62,6 %) versus celui du groupe 1 (30,5 %) ( $p <.001$ ,  $p = 0,001$  et  $p <.001$  ; respectivement).

#### **6.4.1.2. Allaitement artificiel**

Le pourcentage de patients chez lesquels l'allaitement artificiel (formule infantile, lait de vache nature ou lait pasteurisé non enrichi en fer) a été déjà introduit le jour de l'enquête était significativement moins élevé chez les sujets des groupes 2 (77 %) , 3 (81,1 %) et 4 (74,5 %) versus ceux du groupe 1 (90,7 %) ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,03$  et  $p = 0,004$  ; respectivement), l'âge moyen de son introduction était significativement retardé chez les sujets des groupes 2 ( $4,3 \pm 2,8$  mois) et 4 ( $4,9 \pm 2,8$  mois) versus celui du groupe 1 ( $3 \pm 2,5$  mois) ( $p <, 001$ ,  $p <,0 01$ , respectivement) et chez les sujets du groupe 3 versus ceux du groupe 4 ( $p <,001$ ).

Concernant l'utilisation des formules infantiles les groupes 2, 3 et 4 différaient significativement par rapport au groupe 1, de même que les groupes 3 et 4 entre eux sur les plans suivants :

- un pourcentage de consommation des formules 1<sup>er</sup> âge moins important : (45,2 %, 58,9% et 36,6 % versus 77 % ;  $p <,001$ ,  $p = 0,002$  et  $p <,001$  ; respectivement) et  $p <,001$  (groupe 3 versus groupe 4),
- un pourcentage de consommation des formules 2<sup>ème</sup> âge également moins important (31,4 %, 47,4 % et 20,7 % versus 77,6 % ;  $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$  ; respectivement) et  $p <,001$  (groupe 3 versus groupe 4),
- un pourcentage d'arrêt des formules 2<sup>ème</sup> âge avant l'âge de 9 mois plus important (88,8 %, 80 % et 93,8 % versus 36,6 % ;  $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$  ; respectivement) et  $p <,001$  (groupe 3 versus groupe 4).

La moyenne d'âge de l'arrêt de consommation des formules 2<sup>ème</sup> âge était aussi significativement plus basse chez les sujets des groupes 2 ( $7,3 \pm 0,9$  mois), 3 ( $8 \pm 1$  mois) et 4 ( $8 \pm 1$  mois) versus celui du groupe 1 ( $8,8 \pm 0,5$  mois) ( $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$ ; respectivement).

Même si très peu de patients consommaient du lait de vache nature, le pourcentage de consommation était significativement plus élevé chez les sujets du groupe 4 par rapport à ceux du groupe 1 (10,3% versus 4,3 %,  $p = 0,04$ ).

Enfin, pour ce qui est du lait pasteurisé non enrichi en fer (type LAHDA ou CANDIA), les groupes 2, 3 et 4 différaient significativement par rapport au groupe 1 avec notamment :

- un pourcentage de consommation plus important (68,2 %, 70,5 % et 66,9 % versus 55,3% ;  $p = 0,009$ ,  $p = 0,02$  et  $p = 0,04$  ; respectivement),
- un âge d'introduction moyen plus précoce ( $7,2 \pm 1,4$  mois,  $7,5 \pm 1,3$  mois et  $7 \pm 1,4$  mois versus  $8,5 \pm 1$  mois ;  $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$ ; respectivement),
- et un pourcentage de patients chez lesquels l'introduction s'est faite avant l'âge de 9 mois plus important (82,5 %, 76,8 % et 85,6 % versus 62,1% ;  $p <,001$ ,  $p = 0,01$  et  $p <,001$ ; respectivement).

**Tableau 32.** Comparaison des modalités d'allaitement des sujets classés en fonction de leur statut en fer.

Variable	N		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
<b>Allaitement maternel</b>							
AM à la naissance	368	%	86,3	95,4	94,7	95,9	0,001
		P <sup>2</sup>		0,001 <sup>‡</sup>	0,03 <sup>‡</sup>	0,004 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
Durée de l'AM (mois)	368	M ± SD	4,5 ± 3,5	6,5 ± 3,4	5,8 ± 3,5	7 ± 3,3	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,006 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> /0,01 <sup>‡</sup>	
Durée d'AM > 6 mois	175	%	30,5	57,9	50	62,6	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> /0,1 <sup>‡</sup>	
<b>Allaitement artificiel</b>							
LA déjà introduit	291	%	90,7	77	81,1	74,5	0,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> / <sup>‡</sup> <,001 <sup>‡</sup>	
Age d'introduction du LA (mois)	291	M ± SD	3 ± 2,5	4,3 ± 2,8	3,5 ± 2,5	4,9 ± 2,8	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,17 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> / <sup>‡</sup> <,001 <sup>‡</sup>	
Consommation de FI 1 <sup>er</sup> âge	233	%	77	45,2	58,9	36,6	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,002 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> / <sup>‡</sup> <,001 <sup>‡</sup>	
Age d'arrêt de la FI 1 <sup>ier</sup> âge (mois)	233	M ± SD	5,6 ± 0,7	5,6 ± 0,7	5,6 ± 0,7	5,6 ± 0,7	0,9
		P <sup>2</sup>		0,65 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
Consommation de FI 2 <sup>ème</sup> âge	200	%	77,6	31,4	47,4	20,7	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> / <sup>‡</sup> <,001 <sup>‡</sup>	
Age d'arrêt de la FI 2 <sup>ième</sup> âge (mois)	272	M ± SD	8,8 ± 0,5	7,3 ± 0,9	8 ± 1	7,8 ± 0,9	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,000 <sup>‡</sup>	0,000 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
Arrêt de la FI 2 <sup>ième</sup> < 9 mois	272	%	36,6	88,8	80	93,8	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> / <sup>‡</sup> <,001 <sup>‡</sup>	
Consommation de LV	27	%	4,3	8,4	5,3	10,3	0,2
		P <sup>2</sup>		0,1 <sup>‡</sup>	0,98 <sup>‡</sup>	0,04 <sup>‡</sup> /0,2 <sup>‡</sup>	
Age d'introduction du LV (mois)	27	M ± SD	8,3 ± 0,8	7,5 ± 1,8	8,1 ± 1,1	7,2 ± 2,1	0,3
		P <sup>2</sup>		0,31 <sup>‡</sup>	0,73 <sup>‡</sup>	0,22 <sup>‡</sup> /0,3 <sup>‡</sup>	
Consommation de LP	254	%	55,3	68,2	70,5	66,9	0,03
		P <sup>2</sup>		0,009 <sup>‡</sup>	0,02 <sup>‡</sup>	0,04 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
Age d'introduction du LP (mois)	254	M ± SD	8,5 ± 1	7,2 ± 1,4	7,5 ± 1,3	7 ± 1,4	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
Introduction du LP et ou LV < 9 mois	278	%	62,1	82,5	76,8	85,6	<,001
		P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,01 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> /0,1 <sup>‡</sup>	

AM, allaitement maternel ; DS, déviation standard ; FI, formule infantile ; M, moyenne ; LA, lait artificiel ; LP, lait pasteurisé non enrichi en fer (type LAHDA ou CANDIA) ; LV, lait de vache nature.

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes ( <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ;

<sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

#### **6.4.2. Modalités de la diversification alimentaire**

Le tableau 33 rapporte les modalités de la diversification alimentaire des sous groupes de patients classés en fonction de leur statut en fer.

L'âge moyen du début de la diversification n'était pas significativement différent entre les groupes de patients. Des différences significatives ont été par contre enregistrées concernant :

- le pourcentage de consommation des céréales infantiles, moins important chez les sujets du groupe 4 versus ceux du groupe 1 (60,7 % versus 72 % ;  $p = 0,04$ ) et chez les sujets du groupe 4 versus ceux du groupe 3 (60,7 % versus 76,8% ;  $p = 0,01$ ), laissant suggérer un effet dose des céréales infantiles dans la prévention de l'anémie par carence martiale ;
- l'âge moyen d'introduction des aliments carnés et du poisson, moins précoce chez les sujets du groupes 4 versus ceux du groupe 1 ( $7,8 \pm 1,7$  versus  $7,2 \pm 1,5$  mois ;  $p = 0,003$ ) ;
- le pourcentage de sujets chez lesquels l'introduction des aliments carnés et du poisson s'est faite après l'âge de 7 mois, plus important chez les sujets des groupes 2 et 4 versus ceux du groupe 1 (30,4 % et 33,6 % versus 21,1 % ;  $p = 0,04$  et  $p = 0,001$ ; respectivement) ;
- le pourcentage de sujets chez lesquels l'introduction des fruits s'est faite après l'âge de 6 mois, plus important chez les sujets des groupes 4 versus ceux du groupe 3 (32,9 % versus 16,8 % ;  $p = 0,01$ ).

#### **6.4.3. Fréquence de consommation des aliments riches en fer et / ou augmentant son absorption digestive**

Le tableau 34 rapporte la fréquence de consommation des aliments riches en fer et/ou augmentant son absorption digestive des groupes de patients classés en fonction de leur statut en fer.

La fréquence de consommation des œufs ainsi que celle des fruits et ou des jus de fruits étaient comparables entre les groupes. La fréquence de consommation des aliments carnés et des céréales infantiles était par contre moins importante chez les sujets carencés en fer avec en particulier :

- un pourcentage de sujets dont la consommation d'aliments carnés ne dépassait pas 3 jours / semaine, significativement plus élevé chez les sujets des groupes 2 (97,1 %) , 3 (96,8 %) et 4 (97,3 %) versus ceux du groupe 1 (83,2 %) ( $p <,001$ ,  $p = 0,001$  et  $p <,001$  ; respectivement).
- un pourcentage de sujets dont la consommation des céréales infantiles ne dépassait pas 5 jours / semaine significativement plus élevé chez les sujets des groupes 2 (86,7 %) , 3 (80 %) et 4 (91,1 %) versus ceux du groupe 1 (59%) ( $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$  ; respectivement), de même que chez les sujets du groupe 4 versus ceux du groupe 3 ( $p = 0,01$ ).

#### 6.4.4. Fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive

Le tableau 35 présente la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et / ou entravant son absorption digestive des groupes de patients classés en fonction de leur statut en fer.

On ne constate pas de différence significative entre les groupes de patients quant à la fréquence de consommation des dérivés lactés, des céréales non enrichies en fer (préparation maison), du pain, des tisanes, et du cacao (chocolat au lait).

La fréquence de consommation du thé était par contre, plus importante chez les sujets carencés en fer, spécialement les sujets carencés et anémiques : le pourcentage de sujets dont la consommation dépassait pas 5 jours / semaine était ainsi plus importante chez les sujets des groupes 2 (11,7 %) et 4 (13,1 %) versus ceux du groupe 1 (5 %) ( $p = 0,02$  et  $p = 0,0012$  ; respectivement).

**Tableau 33a.** Comparaison des modalités de la diversification alimentaire des sujets classés en fonction de leur statut en fer.

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	$P^1$
Age du début de la DA (mois)	123	M ± SD P	4,8 ± 1,2	4,8 ± 1,3 0,9 <sup>‡</sup>	4,6 ± 1,1 0,14 <sup>‡</sup>	4,9 ± 1,3 0,41 <sup>‡</sup> /0,03 <sup>‡</sup>	0,1
<b>Premier aliment solide ou semi solide introduit</b>							
Céréales infantiles	62	% $P^2$	16,8	14,6 0,6 <sup>‡</sup>	14,7 0,7 <sup>‡</sup>	14,5 0,6 <sup>‡</sup> /0,96 <sup>‡</sup>	0,9
Protéines animales	3	% $P^2$	1,2	0,4 NS <sup>‡</sup>	0 NS <sup>‡</sup>	0,7 NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	NS
Légumes	98	% $P^2$	28,1	20,5 0,052 <sup>‡</sup>	20,6 0,07 <sup>‡</sup>	20,7 0,055 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	0,1
Dérivés lactés	225	% P	50,3	59,8 0,06 <sup>‡</sup>	62,1 0,07 <sup>‡</sup>	58,6 0,15 <sup>‡</sup> /0,59 <sup>‡</sup>	0,2
Autres	13	% $P^2$	1,2	4,6 0,06 <sup>‡</sup>	3,2 0,5 <sup>‡</sup>	5,5 0,08 <sup>‡</sup> /0,59 <sup>‡</sup>	0,2
<b>Céréales infantiles</b>							
Consommation de CI	277	% $P^2$	72	67,4 0,32 <sup>‡</sup>	76,8 0,4 <sup>‡</sup>	60,7 0,04 <sup>‡</sup> /0,01 <sup>‡</sup>	0,041
Age d'introduction des CI (mois)	277	M ± SD $P^2$	5 ± 1,4	5,2 ± 1,5 0,4 <sup>‡</sup>	4,9 ± 1,5 0,53 <sup>‡</sup>	5,4 ± 1,5 0,08 <sup>‡</sup> /0,04 <sup>‡</sup>	0,08
<b>Protéines animales</b>							
Consommation de PA	226	% $P^2$	56,5	56,1 0,9 <sup>‡</sup>	58,9 0,7 <sup>‡</sup>	54,5 0,72 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	0,92
Age d'introduction des PA (mois)	226	M ± SD $P^2$	7,2 ± 1,5	7,6 ± 1,5 0,1 <sup>‡</sup>	7,3 ± 1,3 0,9 <sup>‡</sup>	7,8 ± 1,7 0,03 <sup>‡</sup> /0,06 <sup>‡</sup>	0,044
Introduction des PA > 7 mois	107	% $P^2$	21,1	30,4 0,04 <sup>‡</sup>	25,3 0,44 <sup>‡</sup>	33,6 0,001 <sup>‡</sup> /0,16 <sup>‡</sup>	0,06

**Tableau 33b.** Comparaison des modalités de la diversification alimentaire des sujets classés en fonction de leur statut en fer (suite).

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
<b>Jus de fruits</b>							
Consommation de JF	335	%	82	84,5	84,2	84,8	0,9
		P <sup>2</sup>		0,5 <sup>‡</sup>	0,65 <sup>‡</sup>	0,51 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
Age d'introduction du JF (mois)	335	M ± SD	5,9 ± 1,5	5,9 ± 1,6	5,5 ± 1,5	6,1 ± 1,7	0,04
		P <sup>2</sup>		0,7 <sup>‡</sup>	0,05 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,02 <sup>‡</sup>	
Introduction du JF > 6 mois	105	%	25,5	26,3	16,8	32,9	0,048
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,11 <sup>‡</sup>	0,14 <sup>‡</sup> /0,01 <sup>‡</sup>	
<b>Dérivés lactés</b>							
Consommation des DL	396	%	97,5	99,6	100	99,3	NS
		P <sup>2</sup>		NS <sup>‡</sup>	NS <sup>‡</sup>	NS <sup>‡</sup> /NS <sup>‡</sup>	
Age d'introduction des DL (mois)	396	M ± SD	5 ± 1,3	5,1 ± 1,3	4,9 ± 1,2	5,1 ± 1,4	0,1
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup> /0,09 <sup>‡</sup>	
Introduction des DL < 6 mois	248	%	64,6	59,6	63,2	57,5	0,5
		P <sup>2</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,19 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
<b>Eau</b>							
Age d'introduction de l'eau (mois)	401	M ± SD	1,9 ± 1,5	2 ± 1,6	2 ± 1,6	2 ± 1,6	0,8
		P <sup>2</sup>		0,6 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
Consommation d'eau minérale	287	%	72	71,5	73,7	69,7	0,9
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	

CI, céréales infantiles ; DA, diversification alimentaire ; DL, dérivés lactés ; DS, déviation standard ; JF, jus de fruits ; M, moyenne ; PA, protéines animales (viande, poulet, abats ou poisson).

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes (‡ pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ;

‡ pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

**Tableau 34.** Comparaison de la fréquence de consommation des aliments riches en fer et/ou augmentant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial.

Variable		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
	n					
<b>Viande ou foie (de mouton, et ou de veau, et ou de poulet), et ou poisson</b>						
≤ 1 jour /semaine	265	% 57,2	73,1	69,5	75	0,002
		P <sup>2</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	0,0499 <sup>‡</sup>	<.001 <sup>‡</sup> /0,33 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	103	% 27	24,8	27,4	23,6	0,9
		P <sup>2</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	15	% 7,5	1,3	1,1	1,4	<,001
		P <sup>2</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	0,05 <sup>‡</sup>	0,011 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	15	% 8,2	0,8	2,1	0	<,001
		P <sup>2</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	0,049 <sup>‡</sup>	<.001 <sup>‡</sup> /- <sup>‡</sup>	
<b>Céréales infantiles</b>						
≤ 1 jour /semaine	193	% 38,1	55,3	45,7	61,8	<,001
		P <sup>2</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	0,246 <sup>‡</sup>	<.001 <sup>‡</sup> /0,01 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	66	% 11,9	19,8	19,1	20,1	0,16
		P <sup>2</sup>	0,04 <sup>‡</sup>	0,12 <sup>‡</sup>	0,049 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	41	% 8,8	11,4	14,9	9	0,4
		P <sup>2</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,13 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,17 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	98	% 41,3	13,5	20,2	9	<,001
		P <sup>2</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup>	<.001 <sup>‡</sup> /0,01 <sup>‡</sup>	
<b>Œuf</b>						
≤ 1 jour /semaine	225	% 58,5	56,2	55,3	56,3	0,97
		P <sup>2</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	118	% 31,4	28,9	33	26,1	0,7
		P <sup>2</sup>	0,5 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,3 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	29	% 5,7	8,5	7,4	9,2	0,7
		P <sup>2</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	23	% 4,4	6,4	4,3	8,5	0,4
		P <sup>2</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup> /0,2 <sup>‡</sup>	
<b>Fruit frais ou jus de fruit</b>						
≤ 1 jour /semaine	65	% 14,3	17,6	18,9	16,6	0,8
		P <sup>2</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	106	% 31,7	27,2	27,4	26,9	0,7
		P <sup>2</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	60	% 16,8	13,8	14,7	13,1	0,8
		P <sup>2</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	160	% 37,3	41,4	38,9	43,4	0,7
		P <sup>2</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes ( <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ; <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

**Tableau 35a.** Comparaison de la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial.

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
<b>Dérivés lactés</b>							
≤ 1 jour /semaine	15	%	3,7	3,8	5,3	2,8	0,8
		P <sup>2</sup>		0,98 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	39	%	9,9	9,6	11,6	8,3	0,9
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	37	%	8,7	9,6	10,5	9	0,96
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	310	%	77,6	77	72,6	80	0,6
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup> /0,18 <sup>‡</sup>	
<b>Céréales préparation maison (riz, crème de mais...)</b>							
≤ 1 jour /semaine	194	%	48,1	49,2	46,3	51,4	0,8
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	139	%	35	35,2	37,9	33,1	0,9
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	51	%	13,1	12,7	12,6	12,7	0,998
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,96 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	13	%	3,8	3	3,2	2,8	0,96
		P <sup>2</sup>		0,7 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
<b>Pain</b>							
≤ 1 jour /semaine	16	%	4,3	3,8	5,3	2,8	0,8
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,98 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	29	%	6,8	7,5	10,5	5,5	0,8
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup> /0,15 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	20	%	4,3	5,4	4,2	6,2	0,9
		P <sup>2</sup>		0,6 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	336	%	84,5	83,3	80	85,5	0,7
		P <sup>2</sup>		0,7 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,3 <sup>‡</sup>	

**Tableau 35b.** Comparaison de la fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive des sujets classés en fonction de leur statut martial (suite).

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
<b>Thé</b>							
≤ 1 jour /semaine	282	%	73,3	68,2	68,4	68,3	0,7
		P <sup>2</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup> /0,98 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	68	%	18	16,3	16,8	15,9	0,96
		P <sup>2</sup>		0,1 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup> /0,98 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	15	%	3,7	3,8	5,3	2,8	0,8
		P <sup>2</sup>		0,98 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	36	%	5	11,7	9,5	13,1	0,08
		P <sup>2</sup>		0,02 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup>	0,012 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
<b>Tisanes</b>							
≤ 1 jour /semaine	294	%	76,4	71,1	69,5	72,4	0,6
		P <sup>2</sup>		0,24 <sup>‡</sup>	0,22 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	80	%	18,6	20,9	20	21,4	0,9
		P <sup>2</sup>		0,6 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	19	%	3,7	5,4	8,4	3,4	0,3
		P <sup>2</sup>		0,4 <sup>‡</sup>	0,1 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,1 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	8	%	1,2	2,5	2,1	2,8	0,8
		P <sup>2</sup>		0,6 <sup>‡</sup>	0,99 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	
<b>Cacao (chocolat au lait)</b>							
≤ 1 jour /semaine	345	%	85,7	86,2	89,5	84,1	0,7
		P <sup>2</sup>		0,9 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup> /0,24 <sup>‡</sup>	
2 - 3 jours /semaine	38	%	10,6	8,8	7,4	9,7	0,8
		P <sup>2</sup>		0,6 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
4 - 5 jours /semaine	210	%	2,5	2,5	2,1	2,8	0,99
		P <sup>2</sup>		0,8 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	
6 - 7 jours /semaine	8	%	1,2	2,5	1,1	3,4	0,5
		P <sup>2</sup>		0,6 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,4 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes ( <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ;

<sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

#### **6.4.5. Contenu de l'alimentation en fer et en vitamine C selon l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures**

Le tableau 36 rapporte le contenu de l'alimentation en fer et en vitamine C (selon l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures) des groupes de patients classés en fonction de leur statut en fer.

Pour ce qui est du fer, la comparaison a permis de mettre en évidence des différences significatives entre les sous groupes pour les caractéristiques suivantes :

- un apport total quotidien moyen significativement plus bas chez les sujets du groupe 2 ( $3,4 \pm 2,4$  mg), du groupe 3 ( $3,9 \pm 3,0$  mg) et du groupe 4 ( $3,2 \pm 2,1$  mg) versus ceux du groupe 1 ( $5,7 \pm 3,8$  mg) ( $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$ , respectivement) et les sujets du groupe 4 versus ceux du groupe 3 ( $p = 0,04$ ) ;
- un apport quotidien moyen de fer provenant des aliments de compléments significativement plus bas chez les sujets du groupe 2 ( $2,7 \pm 1,3$  mg), du groupe 3 ( $2,6 \pm 1,1$  mg) et du groupe 4 ( $2,7 \pm 1,3$  mg) versus ceux du groupe 1 ( $3,6 \pm 1,8$  mg) ( $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$ , respectivement) ;
- un apport quotidien moyen du fer d'origine animale significativement plus bas chez les sujets du groupe 2 ( $0,1 \pm 0,3$  mg) et du groupe 4 ( $0,1 \pm 0,2$  mg) versus ceux du groupe 1 ( $0,2 \pm 0,6$  mg) ( $p = 0,004$ ,  $p = 0,006$ , respectivement).

En supposant une biodisponibilité du fer alimentaire de 10%, la comparaison fait apparaître que :

- le pourcentage de sujets dont les apports quotidiens en fer n'arrivaient pas à atteindre les niveaux recommandés par l'OMS était plus important chez les sujets du groupe 2 (96,5 %), du groupe 3 (93,2 %) et du groupe 4 (97,9 %) versus ceux du groupe 1 (66,6 %) ( $p <,001$ ,  $p <,001$  et  $p <,001$ , respectivement) ;
- le pourcentage de sujets dont les apports quotidiens étaient de 2/3 en deçà des niveaux recommandés par l'OMS ( $RNI \times 0,77$ , constituant la limite inférieure des apports adéquats) était plus important chez les sujets du groupe 2 (89,9 %), du groupe 3 (84,3 %) et du groupe 4 (92,2 %) versus ceux du groupe 1 (66,6%) ( $p <,001$ ,  $p = 0,003$  et  $p <,001$ , respectivement).

Plus encore, ces différences significatives dans la couverture des apports recommandés entre les groupes de sujets persistaient, quelque soit le niveau de biodisponibilité considérée du fer alimentaire.

En ce qui concerne la vitamine C, l'apport quotidien moyen était significativement moins important chez les sujets des groupes 2 ( $34 \pm 29$  mg), 3 ( $35 \pm 31$  mg) et 4 ( $35 \pm 28$  mg) par rapport à celui du groupe 1 ( $46 \pm 34$  mg) ( $p = <,001$ ,  $p = 0,02$  et  $p = 0,02$  ; respectivement).

Le pourcentage de sujets dont les apports quotidiens en vitamine C n'arrivaient pas à atteindre les niveaux d'apports adéquats recommandés par le food and nutrition board américain était plus important chez les sujets du groupe 2 (82,1%), du groupe 3 (79,8 %) et du groupe 4 (82,3 %) versus ceux du groupe 1 (65,3 %) ( $p <,001$ ,  $p = 0,02$  et  $p = 0,001$ , respectivement).

**Tableau 36.** Comparaison du contenu de l'alimentation en fer et en vitamine C des sujets classés en fonction de leur statut martial.

Variable	n		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
Fer (mg)	378	M ± SD P <sup>2</sup>	5,7 ± 3,8	3,4 ± 2,4 <,001 <sup>‡</sup>	3,9 ± 3,0 <,001 <sup>‡</sup>	3,2 ± 2,1 <,001 <sup>‡</sup> /0,04 <sup>‡</sup>	<,001
Fer d'origine animale (mg)	378	M ± SD P <sup>2</sup>	0,2 ± 0,6	0,1 ± 0,3 0,004 <sup>‡</sup>	0,1 ± 0,4 0,1 <sup>‡</sup>	0,1 ± 0,2 0,006 <sup>‡</sup> /0,3 <sup>‡</sup>	0,01
Fer apporté par les aliments de complément (mg)	378	M ± SD P <sup>2</sup>	3,6 ± 1,8	2,7 ± 1,3 <,001 <sup>‡</sup>	2,6 ± 1,1 <,001 <sup>‡</sup>	2,7 ± 1,3 <,001 <sup>‡</sup> /0,5 <sup>‡</sup>	<,001
Apport en fer < 7,7 mg <sup>a</sup>	313	% P <sup>2</sup>	70,1	92,1 <,001 <sup>‡</sup>	85,4 0,006 <sup>‡</sup>	95,2 <,001 <sup>‡</sup> /0,02 <sup>‡</sup>	<,001
Apport en fer < 6 mg <sup>b</sup>	289	% P <sup>2</sup>	63,3	85,8 <,001 <sup>‡</sup>	78,6 0,02 <sup>‡</sup>	89,4 <,001 <sup>‡</sup> /0,03 <sup>‡</sup>	<,001
Apport en fer < 9,3 mg <sup>c</sup>	332	% P <sup>2</sup>	75,4	96,5 <,001 <sup>‡</sup>	93,2 <,001 <sup>‡</sup>	97,9 <,001 <sup>‡</sup> /0,2 <sup>‡</sup>	<,001
Apport en fer < 7 mg <sup>d</sup>	304	% P <sup>2</sup>	66,6	89,9 <,001 <sup>‡</sup>	84,3 0,003 <sup>‡</sup>	92,2 <,001 <sup>‡</sup> /0,06 <sup>‡</sup>	<,001
Apport en fer < 18,6 mg <sup>e</sup>	378	% P <sup>2</sup>	100	100 -	100 -	100 -/-	-
Apport en fer < 14,2 mg <sup>f</sup>	375	% P <sup>2</sup>	98,5	100 -	100 -	100 -/-	-
Vitamine C (mg)	378	M ± SD P <sup>2</sup>	46 ± 34	34 ± 29 <,001 <sup>‡</sup>	35 ± 31 0,02 <sup>‡</sup>	35 ± 28 0,02 <sup>‡</sup> /0,9 <sup>‡</sup>	<,001
Vitamine C < 50 mg	285	% P <sup>2</sup>	65,3	82,1 <,001 <sup>‡</sup>	79,8 0,02 <sup>‡</sup>	82,3 0,001 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	<,001

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

<sup>a</sup>, RNI pour un niveau de biodisponibilité de 12% ; <sup>b</sup>, RNI pour un niveau de biodisponibilité de 12% x 0,77 ; <sup>c</sup>, RNI pour un niveau de biodisponibilité de 10% ; <sup>d</sup>, RNI pour un niveau de biodisponibilité de 10% x 0,77 ; <sup>e</sup>, RNI pour un niveau de biodisponibilité de 5% ; <sup>f</sup>, RNI pour un niveau de biodisponibilité de 5% x 0,77.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes ( <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ; <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

#### **6.4.6. Contenu de l'alimentation en macro et autres micronutriments (autres que le fer et la vitamine C) selon l'analyse du rappel alimentaire des 24 heures**

Le tableau 37 rapporte le contenu de l'alimentation en macro et autres micronutriments (autres que le fer et la vitamine C) des groupes de patients classés en fonction de leur statut en fer.

On ne retrouve pas de différence significative dans les apports quotidiens moyens, entre les groupes de patients pour : les protides, les lipides, les fibres alimentaires, la vitamine A, la vitamine E, la vitamine B1 et la vitamine B6.

Mais les apports quotidiens moyens différaient significativement entre les groupes de patients pour :

- l'apport énergétique global, plus bas chez les patients du groupe 2 ( $731 \pm 199$  Kcal) et du groupe 4 ( $727 \pm 197$  Kcal) par rapport au groupe 1 ( $794 \pm 22$  Kcal)) ( $p = 0,03$  et  $p = 0,007$ , respectivement) ;
- l'apport en hydrates de carbone, plus bas chez les patients du groupe 2 ( $88 \pm 28$  g), du groupe 3 ( $89 \pm 29$  g) et du groupe 4 ( $88 \pm 29$  g) par rapport au groupe 1 ( $100 \pm 33$  g)) ( $p = 0,001$ ,  $p = 0,011$  et  $p = 0,001$  ; respectivement) ; - l'apport calcique, plus bas chez les patients du groupe 2 ( $781 \pm 342$  mg) et du groupe 4 ( $755 \pm 350$  mg) par rapport au groupe 1 ( $893 \pm 311$  mg)) ( $p = 0,001$  et  $p <,001$ , respectivement) ;
- l'apport en acide folique (exprimé en équivalent d'acide folique), plus bas chez les patients du groupe 2 ( $80 \pm 41$   $\mu$ g) et du groupe 4 ( $76 \pm 33$   $\mu$ g) par rapport au groupe 1 ( $89 \pm 50$   $\mu$ g)) ( $p <,001$  et  $p = 0,012$ , respectivement) ;
- l'apport en riboflavine, plus bas chez les patients du groupe 2 ( $1,08 \pm 0,47$  mg) et du groupe 4 ( $1,05 \pm 0,49$  mg) par rapport au groupe 1 ( $1,17 \pm 0,41$  mg)) ( $p <,002$  et  $p = 0,025$ , respectivement) ;
- l'apport en zinc, plus bas chez les patients du groupe 2 ( $4,1 \pm 1,7$  mg), du groupe 3 ( $4,3 \pm 1,6$  mg) et du groupe 4 ( $4,0 \pm 1,7$  mg) par rapport au groupe 1 ( $5,1 \pm 1,8$  mg)) ( $p <,001$ ,  $p = 0,003$  et  $p <,001$  ; respectivement).

#### **6.5. Caractéristiques cliniques**

Le tableau 38 rapporte les données de l'examen clinique des groupes de patients classés en fonction de leur statut en fer.

La constatation d'une pâleur cutanée et ou muqueuse était significativement plus fréquente chez les sujets du groupe 2 (20,5 %) et du groupe 4 (32,4%) versus ceux du groupe 1 (5 %) ( $p <,001$ , et  $p <,001$  ; respectivement) et chez les sujets du groupe 4 versus ceux du groupe 3 (32,4 % versus 20,5 %,  $p <,001$ ).

La géophagie n'était présente que chez les sujets carencés en fer et anémiques.

Aucune différence entre les groupes n'a été par contre constatée concernant la présence de splénomégalie, qui n'a été retrouvé par ailleurs que chez 4 patients de la cohorte.

**Tableau 37.** Comparaison du contenu de l'alimentation en macro et micronutriments (autres que le fer et la vitamine C) des sujets classés en fonction de leur statut martial (n = 377).

Variable		Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
Energie (Kcal)	M ± SD	794 ± 221	731 ± 199	741 ± 209	727 ± 197	0,01
	P <sup>2</sup>		0,03 <sup>‡</sup>	0,08 <sup>‡</sup>	0,007 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
Protéines (g)	M ± SD	31 ± 9	29 ± 11	30 ± 11	29 ± 11	0,3
	P <sup>2</sup>		0,12 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup>	0,09 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
Hydrates de carbone (g)	M ± SD	100 ± 33	88 ± 28	89 ± 29	88 ± 29	0,002
	P <sup>2</sup>		0,001 <sup>‡</sup>	0,011 <sup>‡</sup>	0,001 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	
Lipides (g)	M ± SD	28 ± 10	27 ± 9	28 ± 10	27 ± 9	0,36
	P <sup>2</sup>		0,17 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,1 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
Calcium (mg)	M ± SD	893 ± 311	781 ± 342	832 ± 324	755 ± 350	0,002
	P <sup>2</sup>		0,001 <sup>‡</sup>	0,15 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> /0,09 <sup>‡</sup>	
Vitamine A (µg)	M ± SD	685 ± 646	612 ± 618	650 ± 724	610 ± 581	0,6
	P <sup>2</sup>		0,5 <sup>‡</sup>	0,7 <sup>‡</sup>	0,2 <sup>‡</sup> /0,6 <sup>‡</sup>	
Equivalent Vitamine E (mg)	M ± SD	2,9 ± 2,6	2,7 ± 2,1	2,6 ± 2,1	2,9 ± 2,3	0,6
	P <sup>2</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,3 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup> /0,3 <sup>‡</sup>	
Equivalent acide folique (µg)	M ± SD	89 ± 50	80 ± 41	87 ± 51	76 ± 33	0,04
	P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,012 <sup>‡</sup> /0,05 <sup>‡</sup>	
Vitamine B1 (mg)	M ± SD	0,53 ± 0,22	0,45 ± 0,21	0,49 ± 0,22	0,44 ± 0,20	0,5
	P <sup>2</sup>		0,3 <sup>‡</sup>	0,1 <sup>‡</sup>	0,31 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
Vitamine B2 (mg)	M ± SD	1,17 ± 0,41	1,08 ± 0,47	1,14 ± 0,42	1,05 ± 0,49	0,07
	P <sup>2</sup>		0,02 <sup>‡</sup>	0,5 <sup>‡</sup>	0,025 <sup>‡</sup> /0,2 <sup>‡</sup>	
Vitamine B6 (mg)	M ± SD	0,78 ± 0,31	0,72 ± 0,35	0,75 ± 0,38	0,71 ± 0,33	0,25
	P <sup>2</sup>		0,2 <sup>‡</sup>	0,6 <sup>‡</sup>	0,09 <sup>‡</sup> /0,4 <sup>‡</sup>	
Zinc (mg)	M ± SD	5,1 ± 1,8	4,1 ± 1,7	4,3 ± 1,6	4,0 ± 1,7	,000
	P <sup>2</sup>		<,001 <sup>‡</sup>	0,03 <sup>‡</sup>	<,001 <sup>‡</sup> /0,1 <sup>‡</sup>	
Fibres alimentaires (g)	M ± SD	4,0 ± 4,4	3,8 ± 4,4	3,9 ± 4,8	4,0 ± 4,0	0,98
	P <sup>2</sup>		0,7 <sup>‡</sup>	0,8 <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,8 <sup>‡</sup>	

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes ( <sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ;

<sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

**Tableau 38.** Comparaison des données de l'examen clinique des sujets classés en fonction de leur statut martial.

Variable	n	Contrôles (n = 162) <sup>1</sup>	Tous les patients carencés en fer (n = 240) <sup>2</sup>	Patients carencés en fer non anémiques (n = 94) <sup>3</sup>	Patients carencés en fer et anémiques (n = 146) <sup>4</sup>	P <sup>1</sup>
Pâleur cutanée et ou muqueuse	57	% 5	20,5	2,1	32,4	<,001
		P <sup>2</sup>	<.001 <sup>‡</sup>	0,42 <sup>‡</sup>	<.001 <sup>‡</sup> / <lt;.001<sup>‡</lt;.001<sup>	
Géophagie	5	% 0	2,1	0	3,4	-
		P <sup>2</sup>	- <sup>‡</sup>	- <sup>‡</sup>	- <sup>‡</sup> / <lt;-<sup>‡</lt;-<sup>	
Splénomégalie	4	% 0,6	1,3	1,1	1,4	0,9
		P <sup>2</sup>	0,9 <sup>‡</sup>	- <sup>‡</sup>	0,9 <sup>‡</sup> /0,7 <sup>‡</sup>	

<sup>1</sup>, groupe 1 ; <sup>2</sup>, groupe 2 ; <sup>3</sup>, groupe 3 ; <sup>4</sup>, groupe 4.

P<sup>1</sup> pour la comparaison entre tous les groupes.

P<sup>2</sup> pour la comparaison entre deux groupes (<sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe contrôle versus chacun des autres groupes ;

<sup>‡</sup> pour la comparaison entre le groupe des patients carencés en fer non anémiques versus le groupe des patients carencés en fer et anémiques).

## 7. FACTEURS DE RISQUE DE LA CARENCE MARTIALE

Dans l'analyse des facteurs de risque ; considérant que la déplétion des réserves en fer est un processus progressif ; nous avons délibérément écludé les données du rappel alimentaire des 24 heures. Ces données correspondent plutôt au contenu en nutriments de l'alimentation actuelle (au moment de l'enquête) serviront à caractériser les patients qui seront potentiellement à risque de carence martiale et ou d'anémie par carence martiale.

### 7.1. Carence martiale avec ou sans anémie

#### 7.1.1. Analyse bivariée

Le tableau 39 rapporte les résultats de l'analyse bi-variée des facteurs de risques potentiels de carence martiale, classés par ordre de significativité.

Les facteurs de risques significativement associés à la carence martiale ( $p < 0,05$ ) étaient : l'arrêt de la formule infantile 2<sup>ième</sup> âge < 9 mois (11 fois plus de risque), la consommation de viande < 4 jours /semaine (6,7 fois plus de risque), la consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine (4,5 fois plus de risque), la durée d'allaitement maternel > 6 mois (3,4 fois plus de risque), l'introduction du lait pasteurisé non enrichi < 9 mois (2,8 fois plus de risque), un revenu mensuel familial < 20 000 DA (1,7 fois plus de risque), un père sans travail (4,5 fois plus de risque), un nombre total d'enfants dans la famille >3 (1,8 fois plus de risque) , une consommation de thé > 5 jours /semaine (2,4 fois plus de risque), l'introduction de la viande > 7 mois (1,6 fois plus de risque), un nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois > 1 (1,5 fois plus de risque) et un niveau d'instruction de la mère ne dépassant le cycle d'enseignement moyen (1,6 fois plus de risque). Le gain pondéral > 5,8 kg (1,3 fois plus de risque) et l'introduction des dérivés lactés comme premier aliment de diversification (1,3 fois plus de risque) étaient à la limite de signification statistique.

**Tableau 39.** Résultats de l'analyse bivariée des facteurs de risques de carence martiale.

Variables	OR (IC 95%)	P-Valeur
Arrêt de la Formule infantile 2 <sup>ème</sup> âge < 9 mois	11,3 (5,5 - 22,6)	0,000
Consommation de viande < 4 jours /semaine	6,7 (2,6 - 17,3)	0,000
Consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine	4,5 (2,7 - 7,3)	0,000
Durée d'allaitement maternel > 6 mois	3,4 (2,15 - 5,35)	0,000
Introduction du lait pasteurisé non enrichi < 9 mois	2,8 (1,8 - 4,9)	0,000
Revenu mensuel familial < 20 000 DA	1,7 (1,1 - 2,6)	0,009
Père sans travail	4,5 (1,3 - 14,6)	0,010
Nombre total d'enfants dans la famille >3	1,8 (1,1 - 2,8)	0,010
Consommation de thé > 5 jours /semaine	2,4 (1,1 - 6,3)	0,014
Introduction de la viande > 7 mois	1,6 (1,0 - 2,6)	0,023
Nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois > 1	1,5 (1,1 - 2,4)	0,014
Niveau d'instruction de la mère ≤ CEM	1,6 (1,01 - 2,5)	0,029
Gain pondéral > 5,8 kg*	1,3 (1,0 - 2,1)	0,047
Premier aliment de sevrage** = dérivé lacté	1,3 (1,0 - 2,1)	0,047
intervalle inter génésique < 30 mois	0,73 (0,5 - 1,1)	0,079
Nombre de personnes vivant sous le même toit > 9	1,3 (0,7 - 2,4)	0,118
Contraception (non)	1,2 (0,7 - 2,1)	0,147
Consommation de tisanes > 3 jours /semaine	1,6 (0,7 - 4,3)	0,167
Accouchement par voie basse (non)	1,3 (0,6 - 2,4)	0,216
Parité ≥ 4	1,3 (0,8 - 2,5)	0,128
Z score IMC > + 2 DS	1,5 (0,7 - 3,8)	0,158
Mère sans travail	1,3 (0,8 - 2,4)	0,110
Assurance-maladie (non)	1,3 (0,8 - 1,9)	0,142
Z score IMC ≤ - 2 DS	0,4 (0,1 - 1,9)	0,176
Introduction des DL < 6 mois	0,8 (0,4 - 1,3)	0,170
Fer pendant la grossesse (non)	1,1 (0,8 - 1,6)	0,282
Poids de naissance > 4000 g	0,6 (0,2 - 1,5)	0,232
Consommation d'œufs ≤ 1 jours /semaine	1,1 (0,6 - 1,7)	0,354
Fer pendant la grossesse ≥ 2 trimestres (non)	0,7 (0,5 - 1,4)	0,305
Poids de naissance < 3000 g	1,1 (0,6 - 1,9)	0,387
Accouchement en milieu hospitalier (non)	1,1 (0,5 - 1,8)	0,427
Niveau d'instruction du père ≤ CEM	0,8 (0,5 - 1,5)	0,488
Introduction des jus de fruits > 6 mois	1,2 (0,6 - 2,3)	0,613
Consommation de dérivés lactés > 5 jours /semaine	1,1 (0,4 - 2,1)	0,958

CEM, Collège d'enseignement moyen ; DA, dinar algérien ; IC, Intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, Odds Ratio.

\*Poids actuel – poids de naissance

\*\*Premier aliment solide ou semi solide introduit

### 7.1.2. Analyse multivariée par régression logistique

Le tableau 40 rapporte les résultats de la régression logistique par méthode ascendante pas à pas basée sur le Test de Wald des facteurs de risque de carence martiale.

La régression logistique binaire ascendante (WALD) appliquée pas à pas s'est déroulée en trois étapes. Les facteurs retenus à l'issue de cette régression logistique sont l'arrêt de la formule infantile 2<sup>ième</sup> âge < 9 mois à la première étape, la consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine à la deuxième étape, la consommation de viande < 4 jours /semaine à la troisième étape et enfin la durée d'allaitement maternel > 6 mois à la quatrième étape. Ces quatre facteurs présentent un lien statistique avec le risque de carence martiale ( $p < 0,05$ ). Les autres facteurs de risque potentiels n'interviennent pas de façon significative dans l'équation et ont été éliminés lors de la régression logistique.

**Tableau 40.** Résultats de la régression logistique par méthode ascendante pas à pas (WALD) des facteurs de risque de carence martiale (pseudo  $R^2 = 0,476$ ).

Variables	$\beta$	E.S	Wald	OR = Exp(B)	IC à 95%	P-Valeur
<b>Arrêt de la Formule infantile 2<sup>ième</sup> âge &lt; 9 mois</b>	2,642	,299	65,677	11,263	6,271 - 20,23	,000
<b>Consommation de viande &lt; 4 jours /semaine</b>	2,224	,502	19,742	9,323	3,482 - 20,23	,000
<b>Consommation de céréales infantiles &lt; 6 jours /semaine</b>	1,561	,309	25,565	4,764	2,601 - 8,724	,000
<b>Durée d'allaitement maternel &gt; 6 mois</b>	2,232	,287	3,955	1,770	1,008 - 3,106	,047

$\beta$ , estimation de la variation de la variable dépendante dans le modèle logistique ; E.S, erreur standard ; Exp (B), valeur du coefficient de régression ; IC, Intervalle de confiance ; OR, odds ratio ; Wald, test de signification des estimations du paramètre.

## 7.2. Anémie par carence martiale

### 2.1.1. Analyse bivariée

Le tableau 41 rapporte les résultats de l'analyse bi-variée des facteurs de risques potentiels d'anémie par carence martiale, classés par ordre de significativité.

Les facteurs de risques significativement associés à l'anémie par carence martiale ( $p < 0,05$ ) étaient : l'arrêt de la formule infantile 2<sup>ième</sup> âge < 9 mois (13,8 fois plus de risque), la consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine (5,1 fois plus de risque), la consommation de viande < 4 jours /semaine (4,8 fois plus de risque), l'introduction du lait pasteurisé non enrichi < 9 mois (3,1 fois plus de risque), la durée d'allaitement maternel > 6 mois (3, fois plus de risque), un Z score d'IMC > + 2 DS (2,3 fois plus de risque), la consommation de thé > 5 jours /semaine (2,1 fois plus de risque), l'introduction des jus de fruits > 6 mois (1,7 fois plus de risque) et l'introduction de la viande > 7 mois (1,5 fois plus de risque). Un père sans travail (1,9 fois plus de risque), un gain pondéral > 5,8 kg (1,5 fois plus de risque), un revenu mensuel familial < 20 000 DA (1,5 fois plus de risque) et l'absence de supplémentation de la mère en fer pendant la grossesse (1,5 fois plus de risque) étaient à la limite de la signification statistique.

**Tableau 41.** Résultats de l'analyse bivariée des facteurs de risques d'anémie par carence martiale.

Variables	OR (IC 95%)	P-Valeur
Arrêt de la Formule infantile 2 <sup>ème</sup> âge < 9 mois	13,85 (6,75 - 28,38)	0,000
Consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine	5,15 (2,76 - 9,64)	0,000
Consommation de viande < 4 jours /semaine	4,77 (1,63 - 18,96)	0,000
Introduction du lait pasteurisé non enrichi < 9 mois	3,12 (1,76 - 5,58)	0,000
Durée d'allaitement maternel > 6 mois	3,02 (1,93 - 4,72)	0,000
Z score IMC > + 2 DS	2,43 (1,07 - 5,55)	0,016
Consommation de thé > 5 jours /semaine	2,08 (1,03 - 4,18)	0,027
Introduction des jus de fruits > 6 mois	1,68 (1,07 - 2,65)	0,016
Introduction de la viande > 7 mois	1,61 (1,02 - 2,60)	0,025
Père sans travail	1,86 (0,98 - 3,53)	0,042
Gain pondéral > 5,8 kg*	1,47 (0,96 - 2,22)	0,042
Revenu mensuel familial < 20 000 DA	1,46 (0,97- 2,19)	0,043
Fer pendant la grossesse (non)	1,46 (0,96 - 2,21)	0,047
Niveau d'instruction de la mère ≤ CEM	1,46 (0,94 - 2,27)	0,056
Assurance-maladie (non)	1,36 (0,98 - 2,04)	0,085
intervalle inter génésique < 30 mois	0,71 (0,47 - 1,07)	0,062
Nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois > 1	1,30 (0,84 - 2,01)	0,128
Mère sans travail	1,25 (0,73 - 2,14)	0,248
Consommation de dérivés lactés > 5 jours /semaine	1,25 (0,74 - 2,12)	0,220
Contraception (non)	1,24 (0,79 - 1,94)	0,206
Nombre total d'enfants dans la famille >3	1,21 (0,75 - 1,96)	0,240
Niveau d'instruction du père ≤ CEM	1,18 (0,76 - 1,82)	0,265
Premier aliment de sevrage** = dérivé lacté	1,18 (0,78 - 1,77)	0,250
Accouchement par voie basse (non)	0,82 (0,45 - 1,50)	0,284
Introduction des dérivés lactés < 6 mois	0,81 (0,52 - 1,26)	0,186
Poids de naissance > 4000 g	0,72 (0,33 -1,55)	0,233
Parité ≥ 4	1,15 (0,66 - 2,00)	0,347
Nombre de personnes vivant sous le même toit > 9	1,13 (0,67 - 1,91)	0,357
Z score IMC ≤ -2 DS	0,57 (0,08 - 3,22)	0,389
Consommation d'œufs ≤ 1 jours /semaine	1,06 (0,69 - 1,63)	0,434
Poids de naissance < 3000 g	1,10 (0,64 - 1,87)	0,407
Fer pendant la grossesse ≥ 2 trimestres (non)	1,07 (0,62 - 1,84)	0,462
Accouchement en milieu hospitalier (non)	1,03 (0,60- 1,76)	0,506
Consommation de tisanes > 3 jours /semaine	1,02 (0,42 - 2,46)	0,553

CEM, Collège d'enseignement moyen ; DA, dinar algérien ; IC, Intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, Odds Ratio.

\*Poids actuel – poids de naissance

\*\*Premier aliment solide ou semi solide introduit

### 2.1.2. Analyse multivariée par régression logistique

Le tableau 42 rapporte les résultats de la régression logistique par méthode ascendante pas à pas basée sur le Test de Wald des facteurs de risque de carence martiale.

La régression logistique appliquée selon les mêmes modalités que précédemment, s'est déroulée en huit étapes (tableau 42 et annexe x).

Le modèle que nous avons retenu est celui de la septième étape. Les variables incluses dans ce modèle atteignent toutes le degré de significativité ( $p < 0,05$ ) ; comparativement à celles incluses dans le modèle de l'étape 8, dont une des variables s'en écarte ; et ceci au prix d'une perte minimale de l'adéquation (pseudo  $R^2$  de Nagelkerke = 0,405 pour le modèle 7 versus 0,414 pour le modèle 8).

Les facteurs retenus dans ce modèle sont l'arrêt de la formule infantile 2<sup>ème</sup> âge < 9 mois, la consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine, la consommation de viande < 4 jours /semaine, un Z score d'IMC > + 2 DS, l'introduction des jus de fruits > 6 mois, une durée d'allaitement maternel > 6 mois, et l'introduction du lait pasteurisé non enrichi < 9 mois.

**Tableau 42.** Résultats de l'analyse multi variée par régression logistique (méthode ascendante pas à pas selon le test de WALD) des facteurs de risques de survenue de l'anémie par carence martiale (pseudo  $R^2 = 0,405$ ).

Variables	$\beta$	E.S	Wald	OR = Exp(B)	IC à 95%	P-Valeur
<b>Arrêt de la formule infantile 2<sup>ème</sup> &lt; 9 mois</b>	2,178	,403	30,056	9,1	4,1 - 20,1	,000
<b>Consommation de céréales infantiles &lt; 6 jours /semaine</b>	1,535	,354	19,122	4,6	2,3 - 9,4	,005
<b>Consommation de viande &lt; 4 jours /semaine</b>	1,782	,600	5,917	4,3	1,3 - 13,9	,015
<b>Z score IMC &gt; + 2 DS</b>	1,000	,480	4,027	2,7	1,1 - 6,6	,045
<b>Introduction des jus de fruits &gt; 6 mois</b>	,895	,293	9,227	2,3	1,4 - 4,2	,002
<b>Durée d'allaitement maternel &gt; 6 mois</b>	,771	,262	7,960	2,1	1,2 - 3,5	,005
<b>Introduction du lait pasteurisé non enrichi &lt; 9 mois</b>	,672	,331	4,506	2,1	1,1 - 3,7	,034

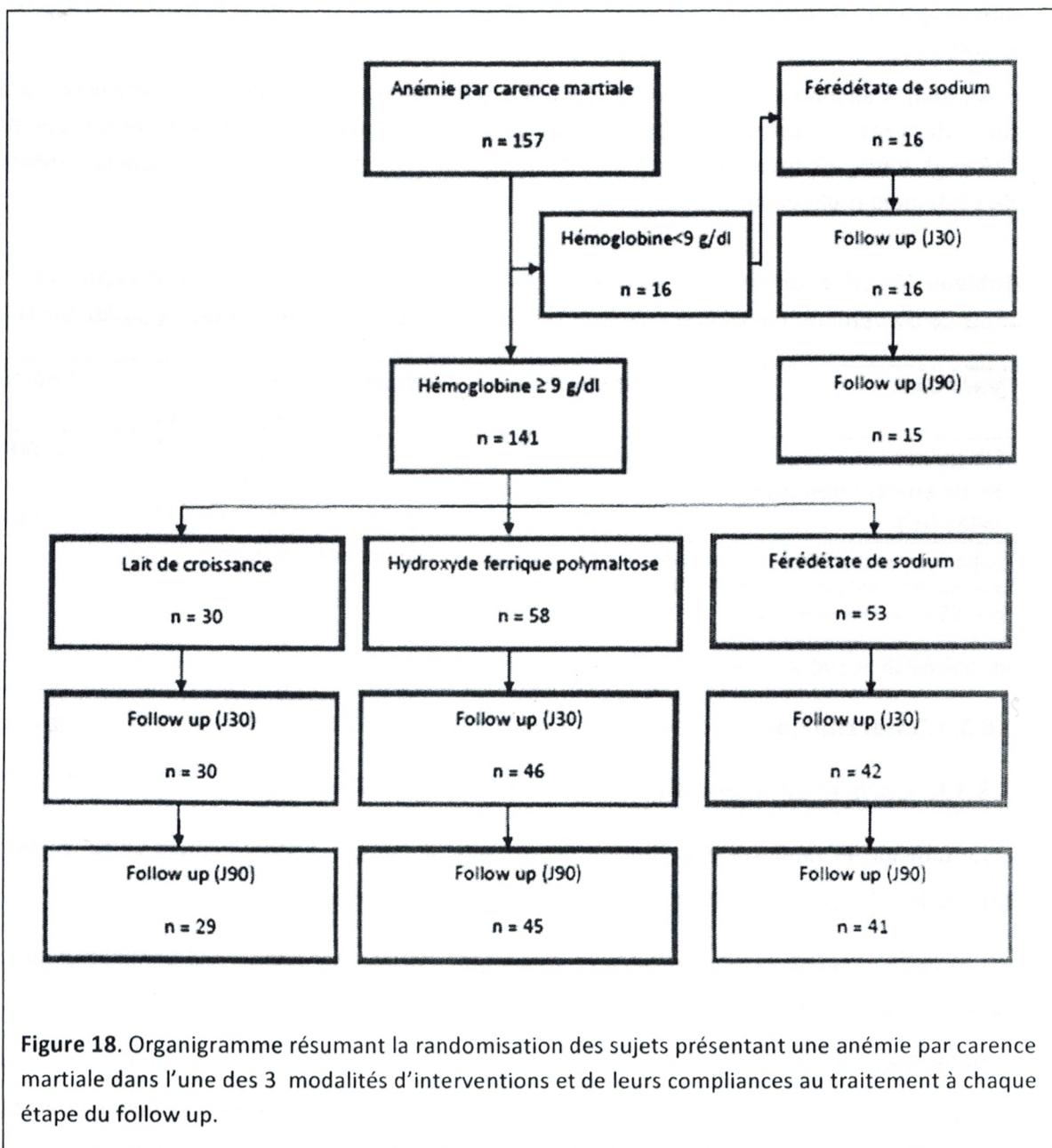
$\beta$ , estimation de la variation de la variable dépendante dans le modèle logistique ; E.S, erreur standard ; Exp (B), valeur du coefficient de régression ; IC, Intervalle de confiance ; IMC, indice de masse corporelle ; OR, odds ratio ; Wald, test de signification des estimations du paramètre.

## 8. INTERVENTION THERAPEUTIQUE

### 8.1. Randomisation

L'organigramme (figure 18) résume la randomisation des sujets présentant une anémie par carence martiale dans l'une des 3 modalités d'interventions et leur complianc au traitement à chaque étape du follow up.

Pour des raisons éthiques, l'essai clinique n'a concerné que les sujets « légèrement anémiques » (taux d'Hb  $\geq 9$  g/dL). Les enfants ayant une anémie plus sévère (taux d'Hb  $< 9$  g/dl) ont été exclus de l'étude et ont reçu un traitement par voie orale conventionnel quotidien en fer ; sous forme de sirop de férédétate de sodium ; à raison de 3 mg/kg/jour de fer élément.



**Figure 18.** Organigramme résumant la randomisation des sujets présentant une anémie par carence martiale dans l'une des 3 modalités d'interventions et de leurs compliances au traitement à chaque étape du follow up.

## 8.2. Résultats du traitement des sujets « modérément anémiques »

Le tableau 43 rapporte les effets du férédate de sodium sur l'hémoglobine et le VGM après un, puis 3 mois de traitement, chez les sujets dont le taux d'Hb de base était inférieur à 9 g/dL.

Une augmentation significative concernant aussi bien le taux d'Hb de base que la valeur du VGM, a été obtenue à J30 de traitement puis à J90. Le taux moyen d'hémoglobine est ainsi passé de  $8,3 \pm 0,5$  g/dl au J0 à  $9,94 \pm 0,4$  g/dL au J30 puis à  $11,7 \pm 0,5$  g/d au J90 ( $p < ,05$  entre J30 et J0, J 90 et J30, J90 et J0 ; respectivement). La valeur moyenne du VGM, est quant à elle passée de  $58,2 \pm 6,1$  au J0 à  $63,1 \pm 4,4$  au J30 puis à  $76,2 \pm 3,4$  au J90 ( $p < .05$  entre J30 et J0, J 90 et J30, J90 et J0 ; respectivement).

Les parents d'un patient, qui devaient déménager, ont préféré continuer ailleurs le suivi de leur enfant après le contrôle du J30. Un compte rendu de sa prise en charge et de son suivi, leur a été fourni.

Au total, l'anémie a été corrigée chez 82,7 % des patients après 3 mois de traitement. La durée du traitement a été prolongée de 2 mois chez les 2 patients qui sont restés anémiques (hémoglobinémies respectives au J90, de 10,2 g/dL et 10,4 g/dL) et chez lesquels l'observance du traitement n'était pas optimale.

**Tableau 43.** Effets du férédate de sodium (FS) sur l'Hb (g/dL), et le VGM ( $\mu^3$ ) après un, puis 3 mois de traitement, chez les sujets dont le taux d'Hb de base était inférieur à 9 g/dL (n=16).

Variables	Recrutement			P valeur
	J0 (n = 16)	J30 (n = 16)	J90 (n = 15)	
Hb (g/dL)	$8,3 \pm 0,5$	$9,94 \pm 0,4^*$	$11,7 \pm 0,5^{*\dagger}$	< .001
% de sujets anémiques	100	100	13,3 <sup>†</sup>	
VGM ( $\mu^3$ )	$58,2 \pm 6,1$	$63,1 \pm 4,4^*$	$76,2 \pm 3,4^{*\dagger}$	< .001

Toutes les valeurs (sauf indication) sont exprimées en moyennes  $\pm$  déviation standard.

La valeur de P est pour la comparaison entre les 3 périodes.

\*  $p < .05$  versus les valeurs à J0.

†  $p < .05$  versus les valeurs à J30.

Hb, hémoglobine ; VGM, volume globulaire moyen.

## 8.3. L'essai clinique

### 8.3.1. Caractéristiques des patients inclus dans l'essai clinique

Le tableau 44 rapporte la comparaison des caractéristiques à l'enrôlement entre les sujets du groupe lait de croissance (LC) et ceux du groupe fer médicinal (FM).

Les patients des 2 groupe d'intervention avaient des caractéristiques comparables pour : l'âge, le sexe, le poids et les paramètres biologiques du statut martial.

Ils différaient significativement par contre par leurs modalités d'allaitement. Ainsi, pour des raisons éthiques (par ailleurs, discutables à cet âge) nous n'avons délibérément affecté aucun patient allaité exclusivement au sein dans le groupe LC. Le pourcentage des patients recevant un

allaitement mixte associant lait maternel et lait pasteurisé non enrichi ou lait de vache nature était également significativement plus important dans le groupe LC par rapport au groupe FM.

**Tableau 44.** Comparaison des caractéristiques à l'enrôlement entre les sujets du groupe lait de croissance et ceux du groupe fer médicamenteux.

Variable	n		Lait de croissance (n = 30)	Fer médicamenteux (n =111)	P*
<b>Caractéristiques de l'enfant</b>					
Age de l'enfant (mois)	141	M ± DS	9,4 ± 0,5	9,4 ± 0,6	NS
Garçons	76	%	54,9	53,7	NS
Poids (kg)	141	M ± DS	9,26 ± 1,08	9,28 ± 1,11	NS
<b>Modalités d'allaitement</b>					
AM exclusif	31	%	0	27,8	0,001
AM + FI 2 <sup>ème</sup> âge	7	%	10	3,5	NS
AM + LP	19	%	30	9	0,006
AM + LV	3	%	6,6	0,8	<,001
FI 2 <sup>ème</sup> âge seul	5	%	0	4,5	NS
FI 2 <sup>ème</sup> âge + LP	10	%	0	9	NS
LV seul	15	%	21,1	7,1	NS
LP seul	51	%	30	37,7	NS
<b>Paramètres biologiques</b>					
Hb (g/dL)	141	M ± DS	10,1 ± 0,5	10,1 ± 0,5	NS
VGM (μ <sup>3</sup> )	141	M ± DS	67,2 ± 4,3	66,6 ± 3,4	NS
Ferritinémie (μg/L)	141	M ± DS	8,1 ± 5	8,2 ± 4	NS

AM, allaitement maternel ; DS, déviation standard ; FI, formule infantile ; Hb, hémoglobine ; LP, lait pasteurisé non enrichi en fer (type LAHDA ou CANDIA) ; LV, lait de vache nature ; M, moyenne ; NS, différence non significative ; VGM, volume globulaire moyen.

P\* Le test du  $\chi^2$  et le test exact de Fisher (pour les faibles effectifs) ont été utilisés pour la comparaison des pourcentages et le Test-t pour les moyennes.

### 8.3.2. Effets de l'intervention thérapeutique

#### 8.3.2.1. Lait de croissance versus Fer médicamenteux

Le tableau 45 rapporte les effets du lait de croissance (LC) et du fer médicamenteux sur l'Hb, et le VGM aux différentes étapes du follow up.

Les niveaux moyens d'Hb ont significativement augmenté au J30 (par rapport au J0), puis au J90 (par rapport au J0 et au J30) pour les 2 groupes. Cette augmentation au J30 par rapport au taux de bases (non représentée sur le tableau) qui était significativement plus importante dans le groupe FM par rapport au groupe LC ( $0,92 \pm 0,28$  g/dL versus  $0,74 \pm 0,25$  g/dL, respectivement ;  $p = 0,002$ ), ne l'était plus au J90 par rapport au J30 ( $1,29 \pm 0,44$  g/dL versus  $1,11 \pm 0,39$  g/dL,

respectivement ;  $p = 0,055$ ), mais persistait si on comparait la différence d'accroissement des taux moyens d'Hb entre J0 et J90 ( $2,21 \pm 0,54$  g/dL versus  $1,86 \pm 0,47$  g/dL, respectivement ;  $p = 0,002$ ).

Les mêmes tendances dans l'augmentation des valeurs du VGM ont été constatées au J30 (par rapport au J0), puis au J90 (par rapport au J0 et au J30) pour les 2 groupe.

Le pourcentage des enfants dont le chiffre d'Hb n'a pas atteint 11 g/dl après 3 mois d'intervention thérapeutique (cf. figure 19) était plus important dans le groupe LC (13,8 %) par rapport au groupe FM (8,1 %), mais la différence n'était pas significative ( $p > 0,5$ ). Pour les 4 enfants restés anémiques du groupe LC, celui ci a été maintenu seul chez 2 d'entres eux et a été associé à un apport en FM chez les 2 autres. Leurs taux d'Hb se sont normalisés 1 mois plus tard.

**Tableau 45.** Effets du lait de croissance (LC) et du fer médicinal (FM) sur l'Hb (g/dL), et le VGM ( $\mu^3$ ) après 1 et 3 mois de traitement.

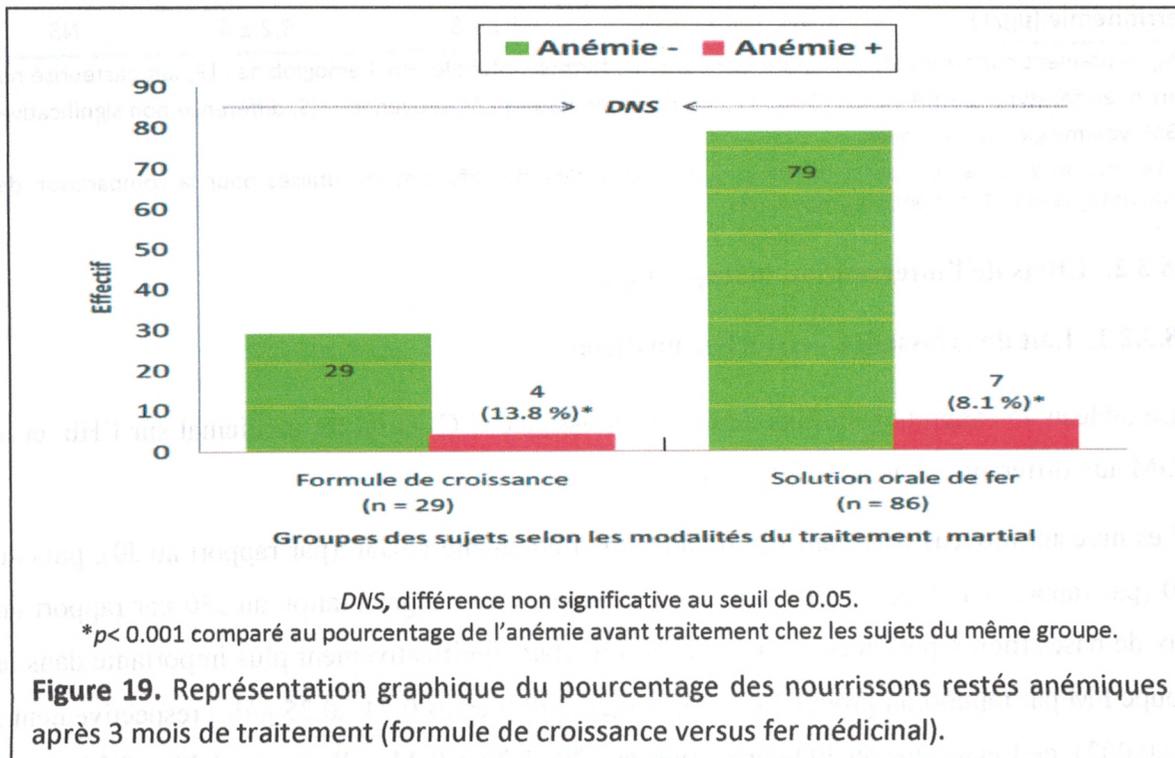
Variables	Recrutement (J0)		Après traitement			
	LC (n <sub>1</sub> = 30)	FM (n <sub>2</sub> = 111)	LC (J30) (n <sub>1</sub> = 30)	FM (J30) (n <sub>2</sub> = 88)	LC (J90) (n <sub>1</sub> = 29)	FM (J90) (n <sub>2</sub> = 86)
Hb (g/dL)	10,1 ± 0,5	10,1 ± 0,5	10,9 ± 0,2*	11,1 ± 0,2*	11,9 ± 0,6**	12,4 ± 0,5**
VGM ( $\mu^3$ )	67,2 ± 4,3	66,6 ± 3,4	69,8 ± 2,3*	70,8 ± 2,3*	76,3 ± 2,9**	77,4 ± 2,4**

Toutes les valeurs sont exprimées en moyennes ± déviation standard.

\*  $p < ,05$  versus les valeurs à J0.

\*\*  $p < ,05$  versus les valeurs à J30.

Hb, hémoglobine ; VGM, volume globulaire moyen.



### 8.3.2.2. Férédétate de sodium versus hydroxyde ferrique polymaltose

Le tableau 46 rapporte les effets du férédétate de sodium (FS) et de l'hydroxyde ferrique polymaltose (HFP) sur l'Hb, et le VGM aux différentes étapes du follow up.

**Tableau 46.** Effets du férédétate de sodium (FS) et de l'hydroxyde ferrique polymaltose (HFP) sur l'Hb (g/dL), et le VGM ( $\mu^3$ ) après 3 mois de traitement.

Variables	Recrutement (J0)		Après traitement (J30)		Après traitement (J90)	
	FS (n <sub>1</sub> = 53)	HFP (n <sub>2</sub> = 58)	FS (n <sub>1</sub> = 42)	HFP (n <sub>2</sub> = 46)	FS (n <sub>1</sub> = 41)	HFP (n <sub>2</sub> = 45)
Hb (g/dL)	10,2 ± 0,5	10,1 ± 0,5	11,2 ± 0,4*	11,0 ± 0,4*	12,5 ± 0,4**	12,3 ± 0,6**
VGM ( $\mu^3$ )	67,1 ± 2,4	66,1 ± 4,1	71,2 ± 2,1*	70,5 ± 2,5*	77,9 ± 1,7**	77,0 ± 2,8**

Toutes les valeurs sont exprimées en moyennes ± déviation standard.

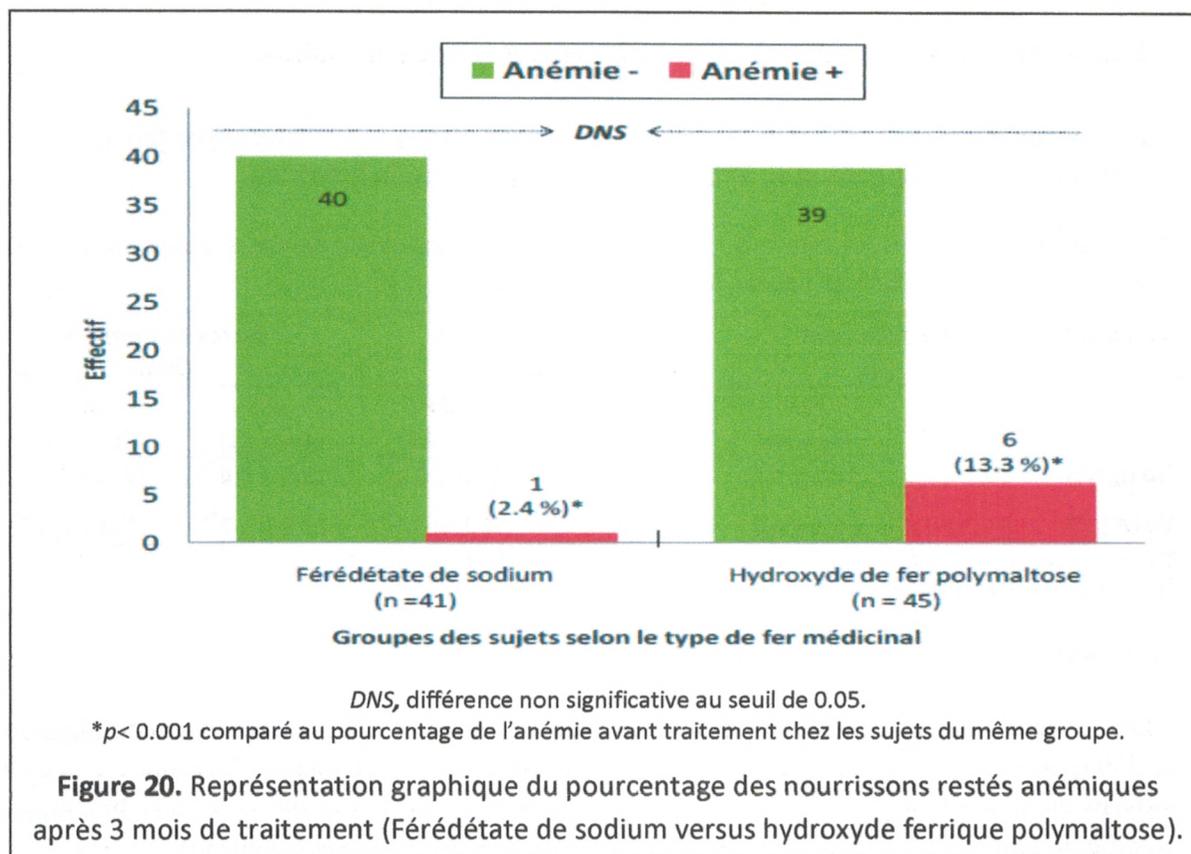
\* p < .05 versus les valeurs à J0.

\*\* p < .05 versus les valeurs à J30.

Hb, hémoglobine ; VGM, volume globulaire moyen.

Les niveaux moyens d'hémoglobines et les valeurs du VGM ont significativement augmenté au J30 (par rapport au J0), puis au J90 (par rapport au J0 et au J30) pour les 2 groupes. Les gains moyens en hémoglobine et en valeur du VGM entre J0 et J30, J30 et J90 puis J0 et J90, étaient significativement comparables entre les 2 groupes (non représentés sur le tableau).

Le pourcentage des enfants dont le chiffre d'hémoglobine n'a pas atteint 11 g/dL après 3 mois d'intervention thérapeutique (cf. figure 20) était plus important dans le groupe HFP (13,3 %) par rapport au groupe FS (2,4 %), mais la différence n'était pas significative (p = 0,15). Le seul enfant qui est resté anémique dans le groupe FS a bénéficié d'une prolongation de la durée du traitement et d'un apport d'acide folique (cf. page 96). Son taux d'hémoglobine s'est normalisé, 4 semaines plus tard. Les 6 enfants restés anémiques du groupe HFP ; ont répondu favorablement à la prolongation d'en moyenne 1 mois de la durée du traitement.



### 8.3.3. Effets indésirables et pourcentage de complianc

Le tableau 47 rapporte la comparaison entre les groupes d'intervention thérapeutique des pourcentages de complianc et des effets indésirables.

D'une façon générale, les effets indésirables ont été significativement plus fréquents chez les patients traités par le FM par rapport à ceux mis sous LC (30,7 % versus 10 %, respectivement ;  $p = 0,01$ ). Le pourcentage d'effets secondaires signalés était également plus important chez les patients du sous groupe FS (40,5 %) par rapport à ceux du sous groupe HFP (21,7 %), sans pour autant que la différence ait pu atteindre le niveau de significativité ( $p = 0,06$ ).

Les rares effets indésirables rapportés chez les patients du groupe LC étaient : constipation (1 cas) et refus passager de boire le lait de croissance chez 2 nourrissons allaités au lait maternel associé au lait pasteurisé non enrichi (dont l'un a été perdu de vue après J30).

Les effets indésirables rapportés chez les patients traités par le FM étaient : refus de prendre la solution (2 patients du groupe FS), diarrhée dans 10,2 % des cas (14,3 % dans le groupe FS versus 6,5 % dans le groupe HFP,  $p = 0,4$ ), constipation dans 18,2 % des cas (26,1 % dans le groupe FS versus 10,9 % dans le groupe HFP,  $p = 0,06$ ), vomissement dans 3,4 % des cas (4,8 % dans le groupe FS versus 2,2 % dans le groupe HFP,  $p = 0,8$ ).

La coloration noire des selles retrouvée chez 97,7 % des patients traités par le FM n'a pas été considérée comme effet indésirable, mais plutôt comme une preuve d'observance du traitement.

Le taux de compliance, comparable entre les 2 sous groupes de patients traités sous FM (77,4 % dans le groupe FS versus 77,6 % dans le groupe HFP,  $p = 0,9$ ) était significativement plus important chez les patients du groupe LC par rapport à ceux du groupe FM (96,7 % dans le groupe LC versus 77,5 % dans le groupe FM,  $p = 0,02$ ).

**Tableau 47.** Comparaison entre les groupes d'intervention thérapeutique des pourcentages de compliance et d'effets indésirables\*.

Variable	Ni	Lait de croissance (n = 30)		Fer médicamenteux		
		%		Total (n = 88)	FS (n = 42)	HFP (n = 46)
<b>Coloration noire des selles<sup>1</sup></b>	86	%	0	97,7	97,6	97,8
		<i>P</i>		<,001 <sup>‡</sup>		0,2 <sup>‡</sup>
<b>Effets indésirables</b>						
<b>Au moins un effet indésirable</b>	30	%	10	30,7	40,5	21,7
		<i>P</i>		0,01 <sup>‡</sup>		0,06 <sup>‡</sup>
<b>Refus de boire le lait ou le fer médicamenteux<sup>2</sup></b>	4	%	6,6	2,3	4,8	0
		<i>P</i>		0,6 <sup>‡</sup>		<,001 <sup>‡</sup>
<b>Diarrhée</b>	9	%	0	10,2	14,3	6,5
		<i>P</i>		0,1 <sup>‡</sup>		0,4 <sup>‡</sup>
<b>Constipation</b>	16	%	3,3	18,2	26,1	10,9
		<i>P</i>		0,1 <sup>‡</sup>		0,06 <sup>‡</sup>
<b>Vomissement</b>	3	%	0	3,4	4,8	2,2
		<i>P</i>		0,6 <sup>‡</sup>		0,8 <sup>‡</sup>
<b>Compliance</b>						
<b>Compliance globale</b>	115	%	96,7	77,5	77,4	77,6
		<i>P</i>		0,02 <sup>‡</sup>		0,9 <sup>‡</sup>
<b>perdus de vue</b>	26	%	3,3	22,5	22,6	22,4
		<i>P</i>		0,02 <sup>‡</sup>		0,9 <sup>‡</sup>

FS, férédétate de sodium ; HFP, hydroxyde ferrique polymaltose ; Ni, effectif total des effets indésirables.

\* Chez les patients qui se sont au moins présentés à un rendez-vous de contrôle.

<sup>‡</sup> Pour la comparaison entre lait de croissance et fer médicamenteux.

<sup>‡</sup> Pour la comparaison entre FS et HFP.

<sup>1</sup>La coloration noire des selles n'a pas été considérée comme effet indésirable (plutôt preuve d'observance chez les sujets mis sous fer médicamenteux).

<sup>2</sup>Refus passager de boire le lait de croissance chez 2 nourrissons allaités au lait maternel associé au lait pasteurisé non enrichi (dont 1 a été perdu de vue après J30), et chez 2 sujets du groupe FS.

# DISCUSSION

---

## 1. AVANTAGES ET LIMITES DE L'ETUDE

### 1.1. Taille de l'échantillon et représentativité

Notre étude a été menée sur une population de nourrissons dont la taille de l'effectif était prédéterminée sur la base d'un échantillonnage aléatoire simple, tenant compte d'un taux de prévalence de carence martiale estimée à 35%. La prévalence que nous avons retrouvée a dépassé ce taux, ce qui reconforte a posteriori l'exhaustivité de notre échantillon.

Le faible taux enregistré de refus de participation (3,7 % des parents sollicités) et le fort taux de couverture vaccinale (98 % en moyenne pour la cohorte 2008, cf. annexe 6) nous reconfortent aussi quant à la représentativité de notre étude, même si certaines réserves concernant nos critères d'exclusion peuvent être émises.

A ce sujet, il est nécessaire de préciser que notre but étant celui d'évaluer le statut martial des nourrissons présumés sains, nous avons délibérément exclu de notre population d'étude nourrissons nés prématurés et ou de petit poids de naissance et ceux issus d'une grossesse multiple (52 % des exclusions), qui constituent des groupes à risques bien caractérisés et pour lesquels une supplémentation en fer est systématiquement instaurée. Il en a été de même pour les enfants porteurs d'une diarrhée chronique (1 cas d'allergie aux protéines du lait de vache), ce qui permet d'éviter les biais d'échantillonnage.

L'exclusion des nourrissons (nés à terme, et de poids de naissance  $\geq$  2500 grammes) préalablement mis sous fer était à notre avis une précaution nécessaire à prendre pour ne pas fausser la prévalence de la carence martiale. Ceci dit, les 5 nourrissons exclus de notre étude pour cette raison ne l'avaient pas été suite à un bilan martial préalable.

Pour les 6 nourrissons exclus de l'étude pour avoir fait une infection récente (selon l'anamnèse des parents), il est par contre logique de penser qu'il n'était peut être pas judicieux de les exclure, sachant que le dosage de la CRP faisait partie du screening, et aurait pu mettre en évidence la présence (ou la persistance) ou l'absence d'inflammation.

Les autres critères d'exclusion que nous avons préétablis (transfusion, intervention chirurgicale majeure, antécédent d'hémoglobinopathie), n'ont été retrouvés chez aucun des nourrissons dont les parents ont été sollicité pour participer à l'étude.

### 1.2. Biais de mesures

#### 1.2.1. Questionnaire

La longueur de la passation du questionnaire (environ 25 minutes) s'est révélé un obstacle moins difficile qu'on ne pouvait le craindre, grâce notamment à la préparation des enquêteurs et à la formulation des items en privilégiant les questions fermées et semi ouvertes. Néanmoins, certains items étaient déroutants ou jugés trop confidentiels.

### **1.2.1.1. Caractéristiques sociodémographiques et habitudes alimentaires**

Le taux de réponses aux différents items de cette partie du questionnaire a été optimal sauf en ce qui concerne le revenu familial (11 non réponses) et le score d'APGAR (non reportées sur 4 carnets de santé). Notre approche du statut socio économique a été également fragmentaire en s'appuyant séparément sur certaines caractéristiques telles que le niveau d'éducation des parents, l'activité professionnelle des parents, le revenu mensuel familial, le fait de posséder ou non une voiture, l'assurance maladie et la qualité du logement. Un score composite ou plus simplement le code des catégories socio professionnelles de l'office national des statistiques, auraient peut être été plus informatifs.

### **1.2.1.2. Rappel alimentaire des 24 heures**

Même si tous les rappels alimentaires ont été consignés sur les supports, 23 ont du être invalidés après purement en raison de données incomplètes ou imprécises.

Il faut souligner aussi, qu'en dépit de la formation préalable des enquêteurs, la méthode du rappel alimentaire des 24 heures a ses propres limites <sup>[481]</sup>, notamment en surestimant les apports alimentaires par rapport à la méthode de référence qui s'appuie sur la pesée des aliments <sup>[482]</sup>. L'autre limitation à cet âge est représentée par l'approximation de l'estimation des apports fournis par le lait maternel chez les nourrissons allaités au sein, en l'absence d'une pesée systématique de ces nourrissons avant et après chaque tétée.

Néanmoins, la faisabilité et la rapidité de l'évaluation nutritionnelle par le rappel alimentaire des 24 heures font que cette méthode reste l'une des plus utilisées dans les enquêtes, notamment pour les populations ayant une alimentation monotone ou répétitive tels que les nourrissons <sup>[349, 350, 483]</sup>. En plus, le fait d'y avoir associé dans notre étude un questionnaire sur la fréquence de consommation des aliments constitue à notre avis une sécurité supplémentaire dans la qualité de l'évaluation nutritionnelle.

### **1.2.2. Mesures anthropométriques**

La standardisation des méthodes de mesure anthropométrique utilisées lors de notre enquête nous autorisent à valider les résultats. Néanmoins, en raison du caractère transversal de notre enquête, les poids de naissance qui nous ont servi pour calculer le gain pondéral n'ont pu être contrôlés et nous nous sommes fiés à ceux reportés antérieurement sur les carnets de santé.

### **1.2.3. Examens biologiques**

Les paramètres biologiques retenus pour l'évaluation du profil martial ont été réalisés selon des méthodes de référence (cf. matériel et méthodes) chez tous les patients, sauf en ce qui concerne les récepteurs solubles à la transferrine. Ces derniers n'ont pu être dosés que chez la moitié des patients en raison du coût élevé des kits.

#### 1.2.4. Critères de définition de la carence martiale

Les critères de définition de la carence martiale, comme nous l'avons déjà signalé dans la revue de la littérature, ne sont pas standardisés. Des modèles utilisant la combinaison de plusieurs paramètres sont habituellement utilisés, chaque modèle ayant ses avantages et ses inconvénients. <sup>[351]</sup>

Dans notre étude nous avons défini la carence martiale selon 4 modèles : le modèle ferritine seule (ferritinémie < 12 µg/L), le modèle ferritinémie < 12 µg/L ou récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L, le modèle ferritinémie < 12 µg/L et (récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L ou VGM < 70 µ3) et le modèle ferritinémie < 12 µg/L ou (récepteurs solubles à la transferrine > 3,3 mg/L ou VGM < 70 µ3). <sup>[351]</sup>

Le modèle « ferritinémie < 12 µg/L ou RsTf > 3,3 mg/L » est celui qui offre le plus d'avantage en terme de sensibilité. Il permet d'inclure les sujets dont la ferritine était normale suite à une élévation de la CRP et les récepteurs solubles à la transferrine traduisant un déficit de l'érythropoïèse liée à la carence en fer (non influencée par l'élévation de la CRP). C'est donc celui-ci que nous avons pris comme référence pour l'analyse des facteurs de risques.

Cependant, l'utilisation des récepteurs solubles à la transferrine se heurtait, jusqu'à la mise au point très récemment d'une préparation de référence pour les dosages immunologiques <sup>[484]</sup>, à l'absence de standardisation des kits. Pour notre part, nous avons utilisé le cut-off de 3,3 mg/l préconisé pour les dosages par immunoturbidimétrie par Suominen *et al.* <sup>[485]</sup>. Des cut offs de 2,91 mg/L (97,5<sup>ième</sup> percentile) pour les nourrissons âgés de 6 à 12 mois <sup>[362]</sup> et de 2,85 mg/L pour les nourrissons âgés de 6 à 24 mois ont également été proposés.

D'autre part, la valeur seuil de 12 µg /L que nous avons utilisé pour la ferritinémie dans notre étude et qui correspond à la référence de l'OMS, n'est pas unanimement admise. Un cut off à 10 µg /L est également utilisé <sup>[14, 379]</sup>.

Par ailleurs, plusieurs auteurs considèrent que la valeur seuil de 11 g/dL d'hémoglobine, proposée par l'OMS pour définir l'anémie chez les enfants d'âge préscolaire et que nous avons utilisé dans notre étude, peut être trop haute pour les enfants âgés de moins de 2 ans <sup>[20, 486, 487]</sup>.

Enfin, bien que l'automate d'hématologie (Medonic CA 620) nous ait permis de disposer des chiffres de l'indice de distribution des globules rouges, nous n'avons pas jugé utile de l'inclure dans l'un des modèles de définition de la carence martiale, en raison de la rareté de son utilisation comme paramètre dans les études (et de sa corrélation modérée avec la ferritine dans notre étude,  $r$  de Pearson = - 0,49) et cela, même si sa sensibilité et son efficacité, sont plus qu'acceptables comme le suggèrent certains auteurs <sup>[488, 489]</sup>. Sa spécificité a été par contre remise en cause par d'autres études <sup>[490, 491]</sup>.

## **2. CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION D'ETUDE**

Dans cette partie, nous avons sommairement comparé (sans standardisation des effectifs) les caractéristiques de notre population d'étude avec les données des enquêtes nationales et principalement celles de l'enquête à indicateurs multiples (MICS3 ALGERIE 2006) <sup>[30]</sup>, ainsi qu'avec des enquêtes menées dans d'autres pays. L'enquête MICS3 ALGERIE réalisé en 2006 a concerné un total de 29478 ménages, répartis uniformément à travers 17 sous régions du pays. Notre wilaya était associée avec celle de Sidi Bel-Abbès dans la sous région codée 31.

### **2.1. Caractéristiques sociodémographiques et économiques**

Les caractéristiques de notre population d'étude se rapprochent de celles de l'échantillon représentatif de la population urbaine de l'enquête MICS3 ALGERIE 2006 avec notamment :

- sur le plan du niveau d'éducation : un pourcentage comparables de mères de niveau universitaire (12,2 % versus 12,8 %) et un pourcentage légèrement inférieure de mères non alphabétisés (8,2 % versus 13,2 %), ainsi qu'un indice de parité par genre au cycle moyen/secondaire (fille/garçon) comparable (0,99 versus 1,12).
- sur le plan de l'activité professionnelle : une proportion de femmes occupées plus basse (9,4 % versus 14,4 %).
- un taux de mères divorcées plus bas (0,7 % versus 1,4 %).
- une taille moyenne des ménages légèrement plus élevée (7,2 % versus 5,9 %).
- des conditions de logement comparables avec une majorité des ménages résidant dans des habitations de type maison individuelle (traditionnelle le plus souvent) ou appartement et une proportion plus basse d'habitat précaire (0,2 % versus 3 %).

Par ailleurs, l'âge moyen des parents ( $30,6 \pm 5,8$  ans pour les mères,  $38,5 \pm 6,3$  ans pour les pères) et le nombre moyen d'enfants dans la famille ( $2,8 \pm 1,7$ ) dans notre population d'étude traduisent la tendance au recul de la nuptialité et au fléchissement de la fécondité, mises en évidence par toutes les enquêtes depuis le troisième recensement de la population <sup>[30, 492]</sup>, même si notre politique démographique connaît un certain relâchement ces derniers temps (reprise exceptionnelle de la natalité en 2008) <sup>[493]</sup>.

D'autre part, le taux de 10,4 % de chômage constaté chez les pères dans notre population d'étude est légèrement inférieur au taux national officiel (11,3 %) publié en 2008 par l'ONS <sup>[494]</sup>, le revenu mensuel familial moyen ( $23\ 398 \pm 12\ 387$  DA) est légèrement supérieur au revenu mensuel national des hommes (chiffre de 2005) <sup>[495]</sup> et le pourcentage de familles affiliée à la sécurité sociale (53,1%) également légèrement au dessus du chiffre national (46,9%) publié en 2006 par l'ONS <sup>[496]</sup>.

## 2.2. Caractéristiques obstétricales et néonatales

La prévalence contraceptive (moyens modernes de contraception) de 72 % chez les mères de notre population est largement supérieur à celle de l'enquête MICS3 ALGERIE 2006 (52 %), mais se rapproche de la strate région ouest de la même enquête (63,9 %), et l'intervalle inter-général moyen est au dessus de 24 mois ( $38,4 \pm 25,2$  mois) ce qu'avait aussi rapporté dans son étude Moulessehoul S *et al.* à Sidi Bel Abbès en 2002 <sup>[497]</sup>. La gestité moyenne était de  $2,7 \pm 1,6$  et la parité moyenne était de  $2,4 \pm 1,4$  ( $\geq 4$  parés chez 18,4 % des mères).

La supplémentation martiale systématique des mères pendant la grossesse recommandée par l'OMS était faiblement suivie (42 % des mères ont déclaré avoir reçu un apport en fer pendant leur grossesse et seulement 16,9 % pendant au moins 2 trimestres). Des chiffres comparables ont été rapportés par Mdaghri Alaoui *et al.* à Rabat (42 %) <sup>[498]</sup>, Habib *et al.* à Ryadh en Arabie saoudite (49,7 %) <sup>[499]</sup>, et un taux encore plus bas à (22,2 %) a été mis en évidence par une enquête nationale en Tunisie en 2002 <sup>[500]</sup>. Cette faible adhésion aux programmes de supplémentation martiale pendant la grossesse est un problème rencontré aussi bien dans les pays en développement que dans les pays développés <sup>[501-503]</sup>.

Le taux d'accouchement en milieu assisté par un personnel qualifié retrouvé par notre étude (99 %) était légèrement supérieur à celui de l'enquête MICS3 ALGERIE 2006 (95,2%), de même que celui des accouchements par voie haute (14,5 % versus 8 %).

## 2.3. Statut vaccinal

Les taux de couverture vaccinale atteignant les 100 % pour tous les vaccins du PEV (avant la vaccination anti rougeole), sauf pour l'HBV 3 (99,3 %) et le polio oral 4 (97,5 %) ; que nous avons retrouvé dans notre étude, sont aussi comparables à ceux de l'enquête MICS3 ALGERIE 2006, où les taux de couverture des mêmes vaccinations ont dépassé les 90 %.

Par ailleurs, 14 % des patients vaccinés au BCG n'avaient pas de cicatrice. D'autres études, ont rapportées des taux d'absence de cicatrice similaires variant entre 8% à 16% lorsque les enfants ont été vaccinés peu après la naissance. <sup>[504-509]</sup>

## 2.4. Caractéristiques anthropométriques

Les données anthropométriques de notre population confirment la tendance que les dernières enquêtes nationales ont signalée vers le recul de la malnutrition et l'émergence du surpoids, signe de la transition nutritionnelle que traverse le pays <sup>[30, 510]</sup>.

Selon les courbes de croissance l'OMS aucun nourrisson n'était malnutri (Z score du poids par rapport à l'âge  $< -2$  DS), 1 % des nourrissons avaient un déficit modéré de la taille par rapport à l'âge (Z score  $< -2$  DS mais  $> -3$  DS) et 0,2 % une émaciation modérée (Z score du poids par rapport à la taille  $< -2$  DS mais  $> -3$  DS).

L'indice de masse corporelle moyen était de  $17,4 \pm 3,2$  kg/m<sup>2</sup> et 7,5 % des nourrissons avaient un surpoids (Z score IMC  $> +2$  DS).

## **2.5. Habitudes nutritionnelles**

### **2.5.1. Modalités d'allaitement**

Même si l'allaitement maternel reste une pratique relativement courante en Algérie, l'allaitement exclusif l'est de moins en moins. En effet, 15,9 % seulement des nourrissons de moins de 4 mois étaient exclusivement nourris au sein en 2000 et 10,4 % en 2006. Sept pour cent seulement des nourrissons de moins de 6 mois étaient exclusivement nourris au sein en 2006 (la médiane internationale est de 29 % et les extrêmes : < 1 % et 88 %).<sup>[511]</sup>

La durée médiane d'allaitement maternel (6 mois) de notre échantillon était exactement celle rapportée par l'enquête nationale, alors que la durée moyenne était plus basse ( $5,8 \pm 3,5$  versus 8,6 mois à l'échelle nationale et 6,4 mois dans notre sous région), et la proportion de nourrissons dont la durée d'allaitement maternel dépassait 6 mois plus élevée (43,5 % versus 39 %).

Le recours chez les nourrissons après l'âge de 6 mois au lait pasteurisé en poudre non enrichi en fer, retrouvé chez environ 2/3 de notre cohorte est une pratique courante dans la plupart des pays en développement<sup>[512, 513]</sup> contrairement aux pays développés<sup>[514, 515]</sup>, principalement en raison de son coût plus faible.

### **2.5.2. Modalités de la diversification alimentaire (cf. tableau 15)**

L'âge moyen et médian du début de l'introduction des aliments de complément ( $4,8 \pm 1,1$  mois et 4 mois, respectivement) retrouvés chez nos patients sont inférieurs à celui de 6 mois révolus comme recommandé par l'OMS<sup>[516]</sup>, mais dans la fourchette des recommandations actuelles de l'ESPGHAN (ni avant 17 et ni après 27 semaines)<sup>[517]</sup> et de l'AAP (pas avant 4 à 6 mois)<sup>[518.]</sup>

La non-conformité aux recommandations de l'OMS avec l'introduction précoce des aliments solides a été retrouvée non seulement lors des enquêtes menées dans les pays en développement<sup>[512]</sup> mais aussi dans celles conduites dans les pays développés<sup>[515]</sup>. C'est ainsi qu'en Tunisie, une enquête faite en 2007 dans la circonscription de Bir Mchergua a permis de mettre en évidence que la diversification alimentaire était effective avant 3 mois chez 52% des enfants et avant 6 mois dans 70% des cas<sup>[519]</sup>. Des résultats comparables ont été retrouvés, lors de l'enquête multicentrique menée entre 2002 et 2004 dans 5 pays européens, où l'âge médian de l'introduction des aliments solides était de 19 semaines pour les nourrissons recevant des formules infantiles et de 21 semaines pour les nourrissons allaités au sein<sup>[520]</sup>.

A l'exception de certains pays comme l'Allemagne<sup>[521]</sup> et le Canada<sup>[522]</sup>, il n'existe pas de recommandations particulières concernant l'ordre d'introduction des différents groupes d'aliments solides. Dans notre présente étude le premier aliment solide introduit était représenté par les dérivés lactés dans 56,1 % cas, les légumes dans 24,4 % cas et les céréales infantiles en troisième position dans 15,5 % cas. A titre de comparaison : en Tunisie, l'âge moyen d'introduction des légumes était dans l'enquête de Belabed *et al.* (en 2007)<sup>[519]</sup> de 3,5 mois, celui des fruits en compote ou en jus de 4 mois et celui des poissons et de la viande de 5 mois (ce qui est étonnant pour un pays culturellement proche, nettement plus précoce que dans notre étude ou il était de  $7,4 \pm 1,5$  mois). En France en 2005<sup>[523]</sup>, c'étaient les céréales infantiles qui étaient introduites en premier (à 4,5 mois en moyenne), puis les fruits écrasés ou en compote (à

4,9 mois en moyenne) et les légumes en soupe ou purée en troisième position (à 5,2 mois en moyenne). Enfin aux Etats Unis, ce sont également les céréales infantiles qui sont introduites en premier <sup>[515]</sup>.

### 2.5.3. Fréquence de consommation des aliments riches en fer et / ou augmentant son absorption digestive

Les viandes et/ou les poissons, principales sources de fer à forte biodisponibilité, n'étaient que très faiblement consommés (moins de 2 fois par semaine dans 66,6 % des cas). Les raisons de non consommation n'étaient pas que financières (18,4 % des cas) mais aussi, par méconnaissance des parents qui pensaient que leur enfant était, soit trop jeune (33,9 % des cas), soit que les aliments carnés étaient mauvais pour la santé à cet âge (10,5 % des cas). Rovillé-Sausse *et al.*, avait déjà rapporté en 2002 lors d'une étude comparative des comportements alimentaires des enfants maghrébins (de 0 à 18 mois) conduite simultanément dans les trois pays du Maghreb (Maroc, Algérie, Tunisie) et dans trois pays européens d'immigration (France, Espagne, Belgique) que la viande et le poisson étaient introduits significativement plus tard en Algérie que dans les autres populations étudiées <sup>[524]</sup>. La faible consommation chez les nourrissons des aliments carnés, a été aussi rapporté dans d'autres pays où la carence en fer est prévalente comme au Maroc <sup>[525]</sup>, en Tunisie <sup>[526]</sup>, au Mali <sup>[527]</sup> et au Brésil <sup>[528]</sup>, alors que la consommation est nettement plus importante dans les pays où la carence en fer est rare tels que les Etats Unis <sup>[529]</sup>, le Canada <sup>[530]</sup> et l'Allemagne <sup>[521]</sup>.

Les œufs, autre source non négligeable de fer (en dépit de la présence d'avidine dans le blanc d'œuf) étaient également faiblement consommés (moins de 2 fois par semaine dans 57 % des cas), ce qu'avait aussi retrouvé dans son étude Rovillé-Sausse *et al.* <sup>[524]</sup>.

La fréquence de consommation des céréales infantiles est également modeste (plus de 3 fois par semaine chez seulement 13,1 % des nourrissons). Les raisons de non consommation les plus rapportées (cf. tableau 18) étaient : ne l'aime pas (64,8 % des cas) et trop coûteux (17 % des cas). A titre de comparaison, dans l'étude FITS, 64% des nourrissons américains âgés entre 9 et 11 mois consommaient quotidiennement les céréales infantiles <sup>[529]</sup>. Les mêmes habitudes de consommation ont été rapportées chez les nourrissons canadiens par Friel JK *et al.* <sup>[530]</sup>.

La fréquence de consommation des fruits frais et ou des jus de fruits, sources de vitamine C, était relativement correcte dans notre étude, quoique quotidienne chez moins de 40 % des sujets. A titre de comparaison, la consommation quotidienne des fruits frais était de 76 % aux Etats-Unis, dans l'étude FITS <sup>[529]</sup>.

### 2.5.4. Fréquence de consommation des aliments pauvres en fer et/ou entravant son absorption digestive

En plus de la consommation presque quotidienne des dérivés lactés et du pain, la fréquence de consommation relativement importante de thé (source de tanins) à cet âge ( $\geq 4$  jours par semaine dans 13,6% des cas), a particulièrement attiré notre attention. Thimou A *et al.* ont signalé des pratiques alimentaires similaires chez les nourrissons marocains à Rabat, avec une introduction de thé très précoce (avant 4 mois) <sup>[525]</sup>.

## **2.6. Adéquation des apports nutritionnels**

### **2.6.1. Adéquation des apports en énergie, macronutriments, électrolytes et en fibres alimentaires**

Les apports énergétiques moyens et médians de notre population étaient légèrement supérieurs aux recommandations de l'OMS et l'apport en protéides largement supérieur aux recommandations de l'IOM. Ce profil nutritionnel a été déjà rapporté par les enquêtes menées essentiellement dans les pays développés (cf. tableau 48) <sup>[531-535]</sup>. Les apports énergétiques moyens et médians en lipides sont par contre légèrement en dessous des recommandations de l'IOM probablement du fait de la consommation non négligeable de lait semi écrémé par certains nourrissons. Les apports moyen et médian en glucides étaient également légèrement inférieurs aux recommandations de l'IOM et à ce qui a été rapporté dans la plupart des études <sup>[531-535]</sup>.

Dans notre étude, les réserves en fer adéquates (nourrissons non carencés en fer) étaient associées à un meilleur apport énergétique et glucidique, ce qui est vraisemblablement lié à une plus faible consommation de céréales infantiles de notre population, comparée par exemple à la population américaine. En effet, l'étude FITS a révélé que les céréales infantiles particulièrement riches en glucides et énergie représentent avec les formules infantiles la principale source de fer chez les nourrissons âgés de 6 à 11 mois <sup>[536]</sup>.

Il n'existe pas de référence précise concernant l'apport en fibres alimentaires chez les nourrissons. Néanmoins, l'apport quotidien médian en fibres alimentaires de notre population (2,8 g) était inférieur à celui rapporté par différentes enquêtes européennes et américaines <sup>[531, 532, 534, 535]</sup>, mais comparable à celui rapporté chez les nourrissons Finlandais par Kyttälä P *et al.* <sup>[533]</sup>. En plus, contrairement à certaines études <sup>[537]</sup>, tout comme Wall CR *et al.* <sup>[538]</sup>, nous n'avons pas mis en évidence une association négative entre l'apport en fibres alimentaires et la CM.

Les apports en sodium et en potassium de notre population, comme cela a déjà été rapporté dans la majorité des autres études <sup>[531-535]</sup>, étaient supérieurs aux recommandations de l'IOM.

### **2.6.2. Adéquation des apports en vitamines et sels minéraux (sauf le fer)**

Comparée aux références de l'OMS (cf. tableau 48), la consommation des vitamines du groupe B était adéquate pour la vitamine B1, la vitamine B2 et la vitamine B6. Les apports moyens et ou médians de ces vitamines étaient comparables avec ceux rapportés par les enquêtes européennes, australiennes et nord américaines <sup>[531-535]</sup>, mais dépassent ceux des sujets de l'étude Brésilienne Castro TG *et al.* <sup>[539]</sup> sauf pour la thiamine (apports plus bas chez notre population). L'apport en thiamine de notre cohorte était par contre supérieur à celui rapporté au Brésil en 2003 par Castro TG *et al.* dans une population économiquement défavorisé <sup>[539]</sup>.

Bien que l'apport médian en folates avoisine les RNI, 51,4 % des sujets de notre population avaient des apports inadéquats. Ces apports sont bien inférieurs à ceux des sujets du même âge dans les pays développés <sup>[531-534]</sup>, mais dépassent ceux des sujets de l'étude Brésilienne Castro TG *et al.* <sup>[539]</sup>.

Par ailleurs, la consommation d'acide folique et de riboflavine étaient significativement associés à des réserves plus faibles en fer chez notre population.

Concernant la riboflavine, bien que les études chez l'homme ne soient pas concluantes, les études animales suggèrent que la carence en riboflavine affecte l'absorption de fer en réduisant la capacité d'absorption des villosités intestinales<sup>[540, 541]</sup>. Rohner *et al.* ont également rapporté une forte prévalence de la carence modérée en riboflavine chez les enfants ivoiriens d'âge scolaire<sup>[542]</sup>. Cette carence en riboflavine était associée à la carence martiale chez les enfants indemnes de paludisme.

L'association carence martiale et déficit en folates a également été rapporté par plusieurs auteurs dont Benhassine F, lors son enquête menée en 1985 dans la région de Koléa<sup>[21, 543]</sup>.

La consommation de vitamine A et de vitamines E était également insuffisante par rapport à l'apport recommandé par l'OMS chez respectivement 46,8 % (pour la vitamine A) et 60,3 % (pour la vitamine E) des sujets. Comparé aux apports rapportés dans les pays développés, les apports en vitamine A de notre population (bien que nettement supérieurs à ceux rapportés par Castro TG *et al.* au Brésil) gagnent à être optimisés<sup>[544]</sup>. Il faut par contre interpréter avec prudence le déficit d'apport en vitamine E, les apports estimés moyens requis (EAR) pour les nourrissons étant juste une extrapolation de ceux des adultes<sup>[545]</sup>. Ainsi, malgré des apports largement en deçà des EAR, 5 % seulement des patients enquêtés lors du NHANES III avaient un taux plasmatique bas de vitamine E<sup>[545]</sup>.

L'apport quotidien médian en vitamine C (31 mg) était insuffisant chez presque la moitié des sujets de notre population (comparé à l'apport quotidien de référence de l'OMS). Il était également inférieur aux apports rapportés chez les nourrissons des pays développés<sup>[531-534]</sup>, et légèrement supérieur à celui rapporté dans l'étude brésilienne de Castro TG *et al.*<sup>[539]</sup>.

Comme on pouvait s'y attendre les apports en vitamine C étaient significativement plus importants chez les sujets non carencés en fer, ce que Wall CR *et al.* ont également retrouvé en Australie chez les nourrissons Maori âgés de 6-11 mois<sup>[538]</sup>.

Comme cela a été mis en évidence dans la plupart des enquêtes effectuées chez les nourrissons dans les pays développés, l'apport calcique médian de notre population (842 g) était également largement au dessus des références. Le calcium a été incriminé comme étant un inhibiteur potentiel de l'absorption du fer<sup>[546]</sup> et l'augmentation des apports calciques étaient associés à des réserves plus basses de fer chez les nourrissons néo-zélandais d'origine européenne âgés de 6-11 mois<sup>[538]</sup>. Dans notre présente étude, l'apport calcique était au contraire associé à un meilleur statut martial. Ceci est très vraisemblablement dû à la teneur plus importante en calcium des formules infantiles, comparés aux laits pasteurisés en poudre non enrichis en fer et au lait de femme.

Enfin, considérant un niveau de biodisponibilité moyen, l'apport en zinc était insuffisant chez presque la moitié des sujets de notre population. Les études menées dans des pays en développement<sup>[539]</sup> et aussi des pays développés<sup>[474, 547]</sup> ont également mis en évidence des apports insuffisants en zinc, alors que les enquêtes nationales européennes les plus récentes rapportent des niveaux d'apport corrects<sup>[532, 534]</sup>. Dans notre présente étude les apports insuffisants en zinc étaient associés à la carence martiale. Ce qui n'est guère étonnant, puisque les sources de zinc sont pratiquement les mêmes que celles du fer.

Tableau 48. Comparaison des apports quotidiens en énergie, macronutriments, fibres alimentaires, micronutriments (sauf le fer) et électrolytes de notre étude avec d'autres études publiées.

Nutriment	Notre série (n=378)		USA 2002 (6-11 mois, n=1182)		France 2005 (10-12 mois, n=85)		Italie 2006 (0-35 mois, n=52)		Finlande 2005 (12 mois, n=453)		Bretail 2003 (6-11 mois, n=18)		Australie 2001 (9 mois)		FAO		
	Mean	MMd	Mean	MMd	Mean ± DS	Mean	MMd	Mean ± DS	Mean	MMd	Mean ± DS	Mean	MMd	Mean	MMd	U/MN	ICM
Energie (kcal)	735	742	512	512	628 ± 880	1113	1097	1097	602 ± 185	640	507, 527	606	607	628	628	731 <sup>a</sup>	720 <sup>b</sup>
Protéines (g)	2212	29	29	29	50 ± 11	1419	99	99	54 ± 10	49	17, 31	1137	1138	1138	1138	678 <sup>a</sup>	11 <sup>b</sup>
Lipides (g)	111	27	35	34	31 ± 8	118	42	42	30 ± 8	-	-	18	18	18	18	ND	30 <sup>b</sup>
Hydrates de carbone (g)	29	92	127	123	110 ± 25	116	126	126	123 ± 22	-	-	18	117	104	103	ND	95 <sup>b</sup>
Fibres alimentaires (g)	230	3,8	6	6	6,1 ± 2,1	8,2	7,5	7,5	2,3 ± 0,8	-	-	116	7,3	6,3	6,1	ND	ND
Vit A (µg)	447	422	774	734	940 ± 379	480	460	460	312 ± 268	306	233, 464	851	818	769	711	400	500 <sup>b</sup>
Vit E (mg eq α-tocophérol)	2,8	2,1	1,0	9	5,2 ± 2,4	5,2	4,7	4,7	4 ± 1,6	-	-	1233	-	-	-	ND	5 <sup>b</sup>
Vit B1 (mg)	2,15	0,5	0,9	0,8	0,8 ± 0,2	1,91	0,6	0,6	0,7 ± 0,19	0,23	0,2, 0,36	1,0	0,9	0,9	0,8	0,3	0,3 <sup>b</sup>
Vit B2 (mg)	1,01	1,1	1,3	1,2	1,4 ± 0,3	1,02	1,1	1,1	1,32 ± 0,39	0,7	0,33, 0,96	1,1	1,4	1,3	1,2	1,1	0,4 <sup>b</sup>
Vit B6 (mg)	1,04	0,7	0,8	0,8	1,1 ± 0,3	1,0	1,1	1,1	1,02 ± 0,29	0,4	0,3, 0,5	1,0	-	-	-	0,3	0,3 <sup>b</sup>
Folates (µg)	1,02	76	208	179	133 ± 42	-	-	-	111 ± 30	60	46, 79	-	-	-	-	80	80 <sup>b</sup>
Vit C (mg)	1,44	39	104	99	76 ± 34	90	67	67	78 ± 31	29	16, 47	122	107	108	87	30	40 <sup>b</sup>
Sodium (mg)	1,44	433	433	264	726 ± 209	1,58	-	-	740 ± 420	-	-	163	407	474	444	ND	270 <sup>b</sup>
Potassium (g)	1,3	1,97	1,22	1,17	-	1,961	1,97	1,97	1,51 ± 0,7	-	-	1,42	1,4	1,23	1,11	ND	700 <sup>b</sup>
Calcium (mg)	10,5	825	842	599	688 ± 210	0,6	664	669	688 ± 282	492	367, 669	677	630	601	588	400	270 <sup>b</sup>
Magnésium (mg)	1334	134	117	112	91 ± 35	1247	149	149	163 ± 40	-	-	113	112	98	97	54	75 <sup>b</sup>
Phosphore (mg)	42	689	328	489	550 ± 210	1247	301	301	-	-	1,30	1,27	1,27	1,27	1,27	ND	275 <sup>b</sup>
Zinc (mg)	1280	4,4	5,7	5,5	4,3 ± 1,2	1318	3,6	3,6	6,1 ± 1,5	3,1	1,1, 2,1	6,5	3,9	3,7	3,5	4,1 <sup>b</sup>	3 (2,3) <sup>b</sup>

DS, déviation standard ; MMd, estimated average requirement (apports estimés moyennes requies) ; Mean, médiane ; Mean, moyenne ; MN, non déterminé ; SD, recommended dietary allowance (apport nutritionnel conseillé) ; Vit, vitamine ; <sup>a</sup> Apport énergétique requis (energy requirement) ; <sup>b</sup> Energie estimée requise (estimated energy requirement) ; <sup>c</sup> Besoin nutritionnel moyen (average intake) ; <sup>d</sup> biodisponibilité modérée ; RDA (EAR)

### 2.6.3. Adéquation des apports en fer

En dehors de certains pays comme les Etats-Unis ou les apports en fer chez les nourrissons sont en adéquation avec les recommandations. De nombreuses enquêtes nutritionnelles ont indiqué que les quantités de fer apportées aux nourrissons sont inférieures aux recommandations [534, 535, 548]. Ceci est encore plus vrai dans les pays en développement (cf. tableau 49) comme l'attestent les données de notre enquête (pour un niveau de biodisponibilité de 10%, 88,1 % des sujets avaient des apports en deçà des RNI et 80 % en deçà des RNI x 0,77) et celles rapportés par Pasricha SR *et al.* en Inde [483] et Castro TG *et al.* au Brésil [539].

La consommation de fer d'origine animale était très faible dans notre étude. Ceci dit, la faible consommation des aliments carnés à cet âge n'est pas spécifique aux pays défavorisés. Ainsi l'étude FITS aux USA avait permis de mettre en évidence que seulement 1% des apports quotidiens en fer des nourrissons âgés entre 6 et 11 mois provenaient des aliments carnés [531]. La principale source de fer à cet âge était représentée par les formules (40,6%) et les céréales infantiles (40 %) [536], contrairement aux données de notre étude où l'apport en fer ramené par les formules infantiles était de 30 % et celui ramené par les céréales infantiles de 8 % seulement.

Le rappel alimentaire des 24 heures ne permettant d'approcher que les habitudes de consommation récentes, des apports insuffisants en fer ne traduisent pas forcément une carence, puisque cette dernière ne se constitue que progressivement. C'est probablement l'une des raisons qui expliquent que l'association positive entre l'apport en fer et le statut martial n'a pas été retrouvée dans toutes les enquêtes [549-551].

Néanmoins, dans d'autres études comme la nôtre, l'apport total en fer était associé positivement au statut martial [537, 538, 552].

Le statut martial était également positivement associé dans notre étude, comme dans l'étude de Preziosi P *et al.* [553], aux apports en fer fournis par les aliments de compléments et ceux d'origine animale.

**Tableau 49.** Apports quotidiens en fer alimentaire (total, fourni par les aliments de compléments et d'origine animale) selon quelques enquêtes nationales ou régionales.

Pays (région) / Age (n) / Année / [Référence]	Apport total en fer / jour				Apport en fer de complément <sup>b</sup> / jour			Apport en fer d'origine animale / jour		
	Moy ± DS	Méd	% < AR <sup>a</sup>	% < 77% AR <sup>a</sup>	Moy ± DS	Méd	% du fer total	Moy ± DS	Méd	% du fer total
▪ Notre série (n=378)	4,3 ± 3,1	3,1	88 <sup>1</sup>	80 <sup>1</sup>	3 ± 1,5	2,9	64	0,1 ± 0,4	0	3
▪ USA (national)/ 6-11 mois (n= 1162) / 2002 / [531]	15,9	15,2	7,5 <sup>2</sup>	-	-	-	59,4*	-	-	1
▪ USA (Albany) / 9 mois (n= 95) / 2002 / [600]	12,7 ± 9,6	-	-	20,1 <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-
▪ France (national) / 10-12 mois (n= 85) / 2005/[532]	7,4 ± 3,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
▪ France (Paris) / 10 mois (n= 278) / 1985/[601]	6	-	72 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	-
▪ Italie (national) / 0-35 mois (n=52) / 2006 / [534]	5,4 ± 2,7	5,3	-	-	-	-	-	-	-	-
▪ Finlande (national) / 12 mois (n=455) / 2005 / [533]	6,4 ± 2,5	-	-	-	-	-	-	-	-	-
▪ Australie (Adelaïde) / 9 mois (n=341) / 2001 / [535]			9 <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	-
Garçons	10,5 ± 4,6	9,9	-	-	-	-	-	-	-	-
Filles	9,3 ± 4,5	9,7	-	-	-	-	-	-	-	-
▪ Australie (Dunedin) / 9 mois (n=68) / 1996 / [602]	-	7,0	-	-	-	-	-	-	0,0	0
▪ Australie (Auckland) / 6-11 mois (n=77) / 2002 / [538]	-	8,3	78	41	-	-	42	-	-	2
▪ Brésil (Acre) / 6-11 mois (n=18) / 2003 / [539]	-	1,6	100 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	0,01	0,5
▪ Angleterre (Sud-ouest) / 8 mois (n= 1131) / 1993 / [487]	8.6	8,1	41 <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	-	-
▪ Corée du sud (Kwangju) / 24 mois (n= 22) / 2005 / [603]	6,57 ± 0,46	-	-	-	-	-	-	-	-	-
▪ Inde (Karnataka) / 12-23 mois (n= 401) / 2008 / [483]	1,4	-	-	100 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-
▪ Malawi (Balaka) / 9-11 mois (n= 32) / 1998 / [604]	-	-	-	-	-	2.8	-	-	0	0
▪ Argentine (Terre de Feu) / 9 - 11 mois (n=231)/1994 / [562]	5.9 ± 4.5	-	88 <sup>1</sup>	-	-	-	-	0.8	-	14
▪ Canada (national) / 9 mois (n= 298) / 2003 / [530]	-	-	-	-	7.1 ± 5.6**	-	-	-	-	-
▪ Tunisie (Grand Tunis) / 6-59 mois (n= 439) / 2000 / [500]										
Enfants non carencés en fer	8,2 ± 2,5	7,7	-	14,8 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-
Enfants carencés en fer	4,9 ± 2,2	4,7	-	55,1 <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-

AR, apport recommandé (<sup>1</sup>RNI, <sup>2</sup>RDA, <sup>3</sup>Nutrient Reference Values for Australia and New Zealand, <sup>4</sup>DRV); DS, déviation standard; Méd, médiane; Moy, moyenne.

<sup>a</sup> Pour un niveau de biodisponibilité estimé à 10 %.

<sup>b</sup> Fer ramené par les aliments de complément.

\*Les formules infantiles ramènent 40,6 % et les céréales infantiles 40 % des apports quotidiens en fer.

\*\*Cet apport contribue à satisfaire 61 % des RNI et 87 % des recommandations concernant la part du fer alimentaire devant être fourni par les aliments de complément.

### 3. PREVALENCE DE LA CARENCE MARTIALE ET DE L'ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE

Le premier objectif de la présente étude était d'estimer la prévalence de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale chez les nourrissons présumés sains dans la commune de Tlemcen. Pour ce faire nous avons défini la carence martiale selon plusieurs modèles. En prenant comme définition de la carence martiale le modèle « ferritinémie < 12 µg/L ou récepteurs solubles de la transferrine > 3,3 mg/L » les prévalences de carence martiale et de l'anémie par carence martiale étaient de 59,7 % et 36,5 %, respectivement, alors qu'ils étaient respectivement de 53,7 % et 34,5 % selon le modèle « ferritinémie < 12 µg/L ».

Quel que soit le modèle considéré, les chiffres de carence martiale et d'anémie par carence martiale (même s'il s'agissait d'anémies modérées ou légères) sont alarmants. En effet, la prévalence de l'anémie dans notre population se situe presque au seuil de 40%, au delà duquel l'OMS et l'INAACG définissent les populations à risque sévère.

L'absence d'anémies sévères dans notre population, témoigne probablement du fait que la carence, même s'il elle s'est constituée progressivement, est relativement récente.

La comparaison directe des taux de prévalences que nous avons enregistrés avec ceux trouvés dans d'autres populations, est une opération difficile, en raison de l'utilisation de différents seuils dans les diverses études. En plus, les résultats faux positifs ou négatifs des paramètres du statut martial, dus aux infections et aux conditions inflammatoires aiguës, qui sont habituellement endémiques dans le monde en voie de développement (difficultés que les dosages de la CRP et des RsTf nous ont permis de contourner dans notre étude), sont aussi des obstacles supplémentaires.

Le seuil fixé par l'OMS à 12 µg/L pour la ferritinémie ne fait pas l'unanimité. Certains auteurs, suggèrent que la valeur seuil devrait se situer chez les enfants âgés de moins de 5 ans entre 8 et 12 µg/l, selon la catégorie d'âge spécifique [5, 537, 487, 554]. Ainsi, dans le NHANES III (1988-1994), la valeur du 5<sup>ième</sup> percentile pour la ferritine sérique chez les enfants au-dessous de 1 an était équivalente à 11 µg/L [555]. Enquêtant des nourrissons honduriens et suédois sains allaités à 4-6 mois exclusivement au sein, Domellöf *et al.* ont retrouvé que les valeurs de la ferritinémie correspondant à - 2 DS étaient de 20 µg/l à 4 mois, 9 µg/l à 6 mois, et 5 µg/l à 9 mois [380]. Soh *et al.* ont résumé cette polémique en déclarant que jusqu'à ce que la validité des cut-offs utilisés soit confirmée, les évaluations de la prévalence de la carence martiale chez les enfants âgés de moins de 2 ans doivent demeurer conjecturales [537].

D'autre part, l'utilisation par l'OMS d'une seule valeur seuil pour définir l'anémie chez tous les enfants âgés de moins de 5 ans fait également débat [486]. Quelques auteurs considèrent que 11 g/dL, comme proposé par l'OMS pour cette catégorie d'âge, peut être trop élevé chez les enfants âgés de moins de 2 ans [486, 487, 556]. Sheriff *et al.*, ont ainsi rapporté que le 5<sup>ième</sup> percentile de la valeur d'hémoglobine chez les nourrissons âgés de 8 mois était de 9,7 g/dl, tandis que la valeur correspondante entre 12 et 18 mois était 10 g/dl [487]. De plus, dans une étude effectuée en Suède chez les nourrissons en bonne santé nés à terme, plus de 30% avaient à l'âge de 6 mois des taux

d'hémoglobine < 11 g/dL, bien que moins de 3% d'entre eux avaient des ferritinémie < 12 µg/l (définissant une déplétion des réserves en fer) <sup>[486]</sup>.

En Algérie, Hocine M avait également proposé à la suite de son étude effectuée en milieu urbain, d'utiliser des valeurs seuils d'hémoglobine plus basses <sup>[20]</sup>.

En dépit des différences méthodologiques entre les différentes études, nous pouvons tout même constater que les prévalences de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale demeurent aux mêmes niveaux que ceux rapportés il y'a plus de 2 décennies par Benhassine F (52,2 % d'anémie chez les nourrissons entre 3 et 18 mois, et 45,9 % de carence martiale entre 3 et 36 mois, cf. tableau 49) <sup>[21]</sup>. Massen Z *et al.*, dans une enquête récente (2006) faite dans la wilaya de Tlemcen ont retrouvé des taux comparables aux nôtres (58,3 % d'anémie chez les nourrissons entre 12 et 18 mois, et 26,2 % d'anémie par carence martiale entre 12 et 59 mois, cf. tableau 50) <sup>[20]</sup>.

Les enquêtes nationales en Tunisie et au Maroc, de même que d'autres études effectuées dans ces 2 pays (cf. tableau 50) ont également retrouvé des prévalences de carence martiale et/ou d'anémie par carence martiale tout à fait similaires <sup>[23, 498, 500,557]</sup>. Des chiffres de la même ampleur (et plus) ont aussi été rapportés dans d'autres pays arabes comme la Jordanie et le Liban , et à Ahwaz en Iran <sup>[558-560]</sup>.

Des taux de prévalences proches des nôtres ont été rapportés dans d'autres pays en développement et notamment en Amérique latine (Chili, Costa-Rica, Argentine) <sup>[205, 561, 562]</sup>, alors qu'au Brésil Hadler MC *et al.* <sup>[563]</sup> rapportent des chiffres plus élevés presque comparables à ceux très élevés de l'Afrique sub-saharienne <sup>[564]</sup>, du Népal et de l'Inde <sup>[483, 565]</sup> (cf. tableau 50).

Dans les pays développés (sauf chez certains groupes de populations en situation de précarité) la prévalence de la carence martiale est 5 fois moins importante que ce que nous rapportons comme taux dans notre étude <sup>[14, 566-570]</sup> (cf. tableau 49) et son pic de fréquence paraît s'être déplacé de la première vers la deuxième année de vie <sup>[456]</sup>.

Aux Etats-Unis, la prévalence globale de l'anémie et probablement de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale a fortement diminué chez les nourrissons et les enfants en bas âge depuis les années 70 <sup>[571]</sup>. Bien qu'il n'y ait aucune preuve directe, ce déclin a été attribué à l'utilisation des formules enrichies en fer et des aliments pour bébés enrichies en fer fournies par le programme spécial de supplémentation pour les femmes, les nourrissons et les enfants (WIC) au début des années 70 et la diminution de la consommation par les nourrissons du lait de vache <sup>[572]</sup>.

Dans l'étude européenne « Euro-Growth Study», la prévalence de la déficience en fer à l'âge de 1an était de 7,2%, et celle de l'anémie avec carence martiale de 2,3% <sup>[14]</sup>.

En France, la fréquence de l'anémie ferriprive a aussi considérablement diminué chez les enfants de moins de un an, grâce à l'augmentation depuis les années 80 de la consommation des aliments lactés diététiques enrichis en fer <sup>[532]</sup>. Deux études portant sur les enfants de dix mois, réalisées dans les centres de bilan de santé de l'enfant en région parisienne, ont montré que la fréquence de l'anémie était passée, en l'espace d'une dizaine d'années, de 22 % (en 1983) à 3,5 % (en 1993) <sup>[573]</sup>.

Il est généralement admis que la carence en fer constitue le facteur essentiel d'apparition de l'anémie dans les pays en développement <sup>[8]</sup>. Dans notre présente étude, nous avons pu vérifier le bien-fondé de cette affirmation puisque mise à part un seul cas d'anémie par carence en folates, toutes les autres anémies étaient ferriprives et même les anémies étiquetées comme « inflammatoires » ont répondu favorablement au test thérapeutique. Néanmoins, nous ne pouvons certifier sans dosage préalable qu'il n'existait pas de carences associées en vitamine B12, en folates, en riboflavine, ou en vitamine A, d'autant plus que les apports en ces trois derniers micronutriments n'étaient pas optimaux chez certains enfants. Ceci dit, nos résultats sont conformes à ceux de l'enquête nationale Tunisienne où les taux des folates sériques inférieurs aux seuils limites, associés à des concentrations basses d'hémoglobine circulante étaient extrêmement rares chez les enfants de moins de 5 ans. Les prévalences enregistrées étaient de 0,4 % dans la région du Grand Tunis, 0 % dans la région du Sud Ouest, 0,3 % dans le milieu urbain et 0 % dans le milieu rural <sup>[50]</sup>. Hocine M dans son enquête en 1982 dans l'Algérois n'a également retrouvé qu'un seul cas d'anémie par carence en folates chez les nourrissons âgés de 3 à 36 mois <sup>[20]</sup>. Alors que Benhassine F avait trouvé en 1985 une prévalence de 9 % d'anémie par carence en folates chez des nourrissons du même âge en milieu rural <sup>[21]</sup>.

Figure 50. Prévalence (%) de la carence martiale et de l'anémie par carence martiales (%) chez les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire selon plusieurs études publiées.

Pays (Région) /Année/Auteurs	Age (mois)	N	% de la CM	% de l'anémie	Indicateurs de la CM	Réf
Notre série /2008	9	401	59,7	39,2 (36,5*)	Fer < 12µg/l ou sTfR >3,3 mg/L	-
Algérie (Tlemcen)/2006/ Massen Z et al	12 - 59 12 - 23	547 276	39,5 -	26,2* 58,3	Fer <12µg/L	22
Algérie (Koléa)/1985/ Benhassine F	3 - 36 3 - 18	275 206	45,9 -	44** 52,2	Fer<12µg/L	21
Algérie(Alger)/1983 /HocineM	3 - 36	345	-	28,4*	Fer <12µg/L	20
Tunisie (SFAX)/2003/ BouguerraL et al	6 - 24	50	50	30*	Fer<12µg/L	557
Tunisie (Grand Tunis)/ 2001/ (DSSB/ UNICEF)	6 - 59 6 - 23	468 126	- -	28,8 (21,3*) 53,6	Fer <12µg/L	500
Maroc (Rabat)/2003/Mdaghri Alaoul I et al	6 - 12	50	-	70	-	498
Maroc (National)/1994/ MSP	6 - 59	-	-	35*	Fer <12µg/L	23
Jordanie (Aman)/2000/ Kilbride J et al	12	195	-	57*	Fer <12µg/L ou PPZ >35 µg/dL	558
Liban (Beyrouth)/1998/ Keikhaei B et al	6 - 48 6 - 24	83 -	64 78	40 56	Fer<10 µg/L ou IDR ≥ 1 5	559
Iran (Ahwaz)/2004/Keikhaei B et al	6 - 59	337	61,1	29,1*	Fer <12µg/L	560
Tanzanie (Zanzibar) /2001/ Olney DK et al	5 - 19	771	77	58,9 (53,4*)	PPZ ≥90 mmol /mol heme	564
Brésil (Goiânia)/1998/Hadler MC et al	6 - 12	110	80	60,9 (59,1*)	Fer<10µg/L, CRP	563
Chili (Santiago)/1996/ Lozoff B et al	6 - 24	534	52,1	25,8 (22,5*)	≥ 2 parmi : Fer<12µg/L, VGM↓, ou PPZ > 90 µg/dL,	205
Costa Rica (National)/1996/ Cunningham L et al	6 - 24	961	75	37,2 *	Fer <12µg/l	561
Argentine (Terre de feu)/1994/ O'Donnell A et al	6 - 24	231	39	14*	Fer<12µg/l + PPZ > 100 µg/dl,	562
Népal (Sarlahi)/2002/ Siegel EH et al	4 - 17	569	-	57,8 (43*)	PPZ ≥90 mmol /mol heme	565
Inde (Karnataka)/2008/ Pasricha SR et al	12 - 23	401	61,9	75,3 (44,7*)	Fer<12µg/L ou <30 µg/L si CRP >5 mg/L	483
Nouvelle-Zélande (Auckland)/2002/Grant C et al	6 - 23	324	14	6*	≥ 2 parmi Fer<10, ST < 10%, VGM↓	566
Portugal (Braga)/2000/ Antunes H et al	9	188	-	20*	Fer <12µg/L	567
Grèce (Thessalie)/2006/ Psirropoulou E et al	12 - 24	938	-	8*	≥ 2 parmi : Fer <10 µg/L, ST< 14%, VGM↓, PPZ >75µg/dl	568
Espagne(Navare)/2000/Dura Trave T et al	12	94	9,6	4,3*	Fer<10µg/L	569
Europe (11 pays)/2000/ Male CT et al	12	488	7,2	9,4 (2,3*)	Fer < 10µg/L + sTfR↑ + ST↓	14
Etats-Unis (NHANES IV) /1999 –2002/ CDC	12 - 35	672	9,2	5,1 (2,1*)	≥ 2 parmi : Fer <10 µg/L, ST< 10%, PPZ > 1,42µmol/L GR	570

\* , anémie par carence martiale ; \*\*, associée à une ferritinémie basse dans 60.7% des cas ; CM, carence martiale ; CDC, Centers for Disease Control and Prevention ; Fer, ferritine ; FS, fer sérique ; GR, globules rouges ; NHANES, National Health and Nutrition Examination Survey PPZ, protoporphyrines zinc, ST, saturation de la transferrine ; Réf, référence : VGM, volume globulaire moyen.

#### 4. FACTEURS DE RISQUE DE LA CARENCE MARTIALE ET DE L'ANÉMIE PAR CARENCE MARTIALE

Le second objectif de notre étude était de déterminer les facteurs de risques de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale dans notre population des nourrissons présumés sains résidant dans la commune de Tlemcen. Pour ce faire nous avons procédé à une analyse bi-variée puis multi-variée par régression logistique des différentes variables explicatives potentielles. Comme il fallait s'y attendre les facteurs de risques de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale sont fortement intriqués, l'anémie représentant le stade ultime de la carence. A la lumière des résultats de notre analyse nous pouvons faire les commentaires suivants :

##### 4.1. Facteurs nutritionnels

Les facteurs de risque prédominant de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale dans notre présente étude étaient nutritionnels.

Ainsi, l'analyse bi-variée a permis de mettre en évidence comme facteurs de risque communs à la carence martiale et à l'anémie par carence martiale l'arrêt de la formule infantile 2<sup>ème</sup> âge < 9 mois, l'introduction du lait pasteurisé non enrichi < 9 mois, la durée de l'allaitement maternel > 6 mois, la consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine, la consommation de viande < 4 jours /semaine et son introduction > 7 mois. La consommation de thé > 5 jours /semaine était un facteur de risque de la carence martiale, alors que l'introduction des jus de fruits > 6 mois et l'absence de supplémentation de la mère en fer pendant la grossesse ont constitué des facteurs de risques de l'anémie par carence martiale.

Après régression logistique les variables retenues comme facteurs indépendants de la carence martiale avec ou sans anémie étaient : l'arrêt de la formule infantile 2<sup>ème</sup> âge < 9 mois, la consommation de céréales infantiles < 6 jours /semaine, la consommation de viande < 4 jours /semaine et la durée d'allaitement maternel > 6 mois.

Deux autres variables ont été retenus comme facteurs de risque indépendants de l'anémie par carence martiale : le surpoids et l'introduction des jus de fruits > 6 mois.

Il est prouvé que les nourrissons en bonne santé, nés à terme ont des réserves de fer suffisantes pour satisfaire leurs besoins pendant les quatre premiers à six mois de la vie. Cependant, les réserves en fer sont vite épuisées, et les nourrissons allaités exclusivement au sein devraient recevoir au delà de l'âge de six mois un supplément de fer <sup>[571, 575]</sup>. Dans l'étude de Calvo *et al.*, les réserves en fer étaient épuisées chez 27,8% nourrissons allaités exclusivement au sein contre aucun des nourrissons recevant une formule infantile à l'âge de 9 mois. L'évaluation du statut martial a révélé que les nourrissons allaités exclusivement au sein ont développé une anémie par carence martiale à six mois et que leurs réserves de fer étaient presque épuisées à 9 mois chez la plupart d'entre eux <sup>[157]</sup>. Les nourrissons allaités exclusivement au sein pendant plus de quatre à six mois sans recevoir de supplémentation en fer ou des aliments de compléments enrichis en fer sont donc à risque de développer une anémie par carence martiale <sup>[157, 575, 576]</sup>. Ainsi, la prévalence de l'anémie par carence martiale s'est avérée plus élevée chez les nourrissons allaités exclusivement au sein pendant plus de six mois (28,8%) par rapport à ceux qui recevaient une

formule infantile (2,1%)<sup>[577]</sup>. Par ailleurs la supplémentation en fer de quatre à neuf mois, ou de six à neuf mois, a sensiblement réduit le taux d'anémie par carence martiale chez des nourrissons honduriens exclusivement allaités au sein<sup>[578]</sup>.

Comme cela été le cas dans notre étude, les formules infantiles enrichies en fer se sont avérées efficaces pour prévenir la carence martiale<sup>[423]</sup>. Daly et al ont trouvé que seulement 2% des nourrissons recevant une formule de suite étaient anémiques à 18 mois par rapport à 33% des nourrissons recevant du lait de la vache ; et à 24 mois, aucun nourrisson du groupe formule de suite n'était anémique tandis que 26% des nourrissons recevant du lait de la vache étaient anémiques. La ferritinémie chez les nourrissons recevant du lait de la vache était également sensiblement inférieure à celle groupe formule de suite<sup>[579]</sup>.

Dans l'étude européenne « Euro-Growth » l'introduction précoce du lait de vache apparaissait comme le facteur négatif le plus important sur le statut martial des enfants à 1 an<sup>[14]</sup>.

L'autre facteur protecteur mis en évidence par notre étude était celui des céréales infantiles. Bien que l'efficacité des céréales infantiles enrichies en fer ait été remise en cause un certain moment<sup>[580]</sup>. Les céréales infantiles réduisent clairement l'incidence de l'anémie par carence martiale chez les nourrissons et notamment ceux allaités au sein<sup>[581-583]</sup>.

Comme il fallait s'y attendre, un statut en fer adéquat dans la présente étude était associé directement à une meilleure consommation de viande et de fruit. La viande (particulièrement la viande rouge) est riche en fer héminique facilement absorbé<sup>[165]</sup>, et à la fois la viande<sup>[584]</sup> et les fruits<sup>[165]</sup> avec leurs contenu généralement élevé en vitamine C, sont des facilitateurs de l'absorption du fer non-héminique, qui représente plus de 90% de l'apport total en fer.

Mira *et al.*<sup>[585]</sup>, n'ont pas précisé la période d'introduction de la viande, mais ont rapporté qu'une prise insuffisante de fer héminique est un facteur de risque important de déplétion martiale (OR = 3,0). Engelmann *et al.*,<sup>[586]</sup> ont quant à eux rapporté que les nourrissons qui avaient consommé peu de viande (10 g/jour) ont eu une réduction sensiblement plus grande de l'hémoglobine que ceux qui en avaient reçu une plus grande quantité (27 g/jour).

La consommation de thé (riche en polyphénols) dans notre population est assez répandue même chez des nourrissons. Cette pratique est à bannir, surtout quand la quasi-totalité du fer alimentaire est d'origine végétale<sup>[587]</sup>.

Enfin, il faut aussi souligner l'intérêt de la supplémentation en fer des femmes enceintes, dont l'effet est mesurable : une étude de Preziosi *et al.*, a montré que la ferritine plasmatique des enfants à l'âge de trois mois était significativement plus élevée dans le groupe des mères supplémentées<sup>[132]</sup>. Dans une étude danoise publiée en 2005, Milman préconise un apport quotidien de 40 à 60 mg de fer chez les femmes enceintes à partir de la dix-huitième semaine de gestation<sup>[588]</sup>.

#### **4.2. Facteurs socio-économiques et culturels**

Les variables socio- démographiques, économiques et culturelles telles que le faible revenu financier familial, le chômage, le niveau d'éducation des parents, la taille de la fratrie et la

promiscuité ont été rapportées comme des facteurs de risque substantiels de la carence en fer avec ou sans anémie [203, 528, 589, 590].

En France, dans une étude réalisée en 1993 [591] dans un quartier défavorisé de Mantes-la-Jolie (Yvelines), il a été retrouvé des chiffres nettement plus élevés que la moyenne française d'anémie ferriprive : 18,6 % à 9 mois et 37,6 % à 24 mois. Les principaux facteurs qui étaient significativement corrélés au risque d'anémie ferriprive dans cette étude étaient l'insuffisance d'apport d'un lait de suite (lait de 2<sup>ème</sup> âge), le faible niveau socio-économique, l'origine géographique des familles (risque multiplié par six pour les enfants d'immigrés, surtout d'Afrique sub-saharienne) et la multiparité.

Dans notre présente étude, l'analyse bi variée a montré qu'un père en chômage et un revenu mensuel familial < 20 000 DA était des facteurs de risque de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale, alors qu'une fratrie d'âge  $\leq 59$  mois > 1 et un niveau d'instruction de la mère ne dépassant le cycle d'enseignement moyen étaient des facteurs de risque de la carence martiale seulement. Aucun des facteurs sus cités n'a été retenu par contre après régression logistique

### 4.3. Facteurs anthropométriques

Le poids de naissance et la vitesse de croissance sont considérés comme ayant une influence importante sur le statut martial entre 6 et 12 mois d'âge [592, 593]. Ainsi, Morton a constaté que la déficience en fer à 1 an été sensiblement corrélée avec un gain pondéral plus important et Hadller *et al.* ont rapporté une augmentation significativement plus importante du risque d'anémie chez les nourrissons âgés entre 9 et 12 mois ayant un meilleur gain pondéral mensuel [513, 594].

De même, chez les nourrissons âgés de plus d'une année Brotanek *et al.*, en analysant les résultats de la grande enquête américaine (NHANES IV) ont retrouvé un taux « alarmant » de 20,3 % de carence martiale chez les nourrissons obèses versus 7,1 % chez les nourrissons eutrophiques [595].

Dans notre étude, l'analyse bi-variée a montré qu'un gain pondéral > 5,8 kg et un Z score IMC > + 2 DS étaient des facteurs de risque de la carence martiale et de l'anémie par carence martiale, respectivement. Cependant, la régression logistique n'a retenu que le surpoids comme facteur indépendant de l'anémie par carence martiale.

## 5. ETUDE THERAPEUTIQUE

Comme signalé précédemment les patients dépistés anémiques et chez lesquels le chiffre d'hémoglobine était  $\geq 9$  g/dl ont fait l'objet d'un essai clinique ouvert dont l'objectif était de comparer 2 modalités thérapeutiques : la première conventionnelle utilisant une solution orale de fer (groupe FM), la seconde moins classique faisant appel à un lait de croissance (groupe LC) enrichi en fer à raison de 8.8 mg/100 mg de poudre et contenant 65 mg de vitamine C /100 g de poudre.

Dans le groupe FM, deux solutions de fer ont été utilisées : le férédate de sodium et l'hydroxyde ferrique polymaltose, à la dose de 3 mg/kg/jour de fer élément pendant 3 mois.

L'efficacité des 2 modalités thérapeutiques était globalement comparable. Même si la différence d'accroissement des taux moyens d'hémoglobine entre J0 et J30, et entre J0 et J90 était significativement plus importante chez les patients du groupe FM, le pourcentage de patients dont l'hémoglobine n'a pas atteint 11 g/dL au bout de 90 jours n'était pas significativement différents entre les 2 groupes.

Les effets indésirables rapportés étaient par contre significativement plus fréquents dans le groupe FM et le taux de compliance significativement plus important dans le groupe LC.

La comparaison entre les 2 sous groupes de patients traités par du fer médicinal n'a pas fait apparaître de différence significative en matière d'efficacité ou de taux de compliance. Cependant, le pourcentage d'effets indésirables était plus important chez les patients traités par férédate de sodium, sans pour autant que la différence n'ait atteint le niveau de significativité.

Au total, nos résultats suggèrent que le lait de croissance pourrait constituer une alternative thérapeutique aux solutions orales de fer dans le traitement des anémies légères ( $Hb \leq 9$  g/dL) ferriprives. Un essai randomisé contrôlé est cependant nécessaire pour confirmer nos résultats.

Si la fortification en fer des formules infantiles a réussi à prévenir dans plusieurs études l'anémie par carence martiale, son rôle dans le traitement de ces anémies a été beaucoup moins étudié <sup>[596]</sup>. Des études menées au Brésil et en Argentine chez des nourrissons et des enfants en bas âge ont prouvé que l'utilisation d'un lait entier enrichi en fer était associée à la correction de la déficience en fer et de l'anémie par carence en fer <sup>[597, 598]</sup>. Les formulations et les concentrations de fer utilisées qui étaient un chélate d'acide aminé de fer fournissant 3mg /L de fer dans l'un, et le sulfate ferreux micro-encapsulé fournissant 15 mg de fer /L dans l'autre, étaient différentes des 12 mg/L utilisés dans formules infantiles de suite standards.

Une seule étude contrôlée a comparé, chez 234 nourrissons âgés de 9-23 mois hospitalisés pour affection aiguë (lors du recrutement), l'utilisation pendant 3 mois d'une formule de suite enrichie en fer (12 mg/L), d'un lait de vache partiellement modifié enrichi en fer (12 mg/L) et du gluconate de fer en solution orale (3 mg/kg/jour en 1 seule prise) <sup>[464]</sup>. L'efficacité des 3 modalités thérapeutiques a été comparable. Les auteurs ont donc conclu que l'utilisation d'une formule de suite constitue une alternative acceptable au fer médicinal dans le traitement des anémies ferriprives.

Cette alternative offre l'avantage de son acceptabilité, son innocuité et le fait qu'elle permet en même temps d'optimiser le statut des autres micronutriments (globalement bien fournis par les laits de croissance). Cependant, son coût (versus lait pasteurisé non enrichi) pourrait constituer une entrave pour les familles défavorisées. Son coût direct est également plus élevé par rapport à un traitement classique par des solutions de fer, qui est de plus remboursé pour les parents affiliés à la sécurité sociale.

**CONCLUSION  
ET  
RECOMMANDATIONS**

---

Les résultats de notre enquête transversale réalisée entre septembre 2007 et octobre 2008 dans la commune de Tlemcen sur un échantillon représentatif de 401 nourrissons nés à terme, présumés sains, âgés de 9 mois, avec comme objectifs de déterminer la prévalence de la carence martiale, d'analyser les facteurs de risque nutritionnels et socio-économiques pouvant influencer sur leur statut en fer et de traiter et d'évaluer la prise en charge des cas dépistés, nous ont permis de retenir les enseignements suivants :

- Les apports alimentaires en macronutriments et en énergie plutôt adéquats contrastent avec un déficit d'apport en certains micronutriments, surtout en fer, témoignent de la transition nutritionnelle que traverse notre pays et placent notre population de nourrissons en sécurité alimentaire quantitative mais en insécurité qualitative.
- La carence martiale et l'anémie par carence martiale de par leurs fortes prévalences (59,3 % et 34,5 %, respectivement) constituent un problème de santé publique.
- Les facteurs de risques identifiés sont essentiellement nutritionnels et sont principalement dus à une mauvaise gestion de la période de sevrage : aliments de compléments pauvres en fer et surtout en fer héminique, allaitement maternel prolongé au delà de 6 mois sans aliments de compléments riches en fer biodisponible, consommation précoce de lait pasteurisé non enrichi, au lieu des formules infantiles, insuffisance de consommation des céréales infantiles. Le surpoids également identifié comme facteur de risque indépendant d'anémie par carence martiale est un autre témoin de la transition nutritionnelle que traverse notre pays, caractérisé par le recul de la malnutrition et l'émergence progressive de l'excès pondéral.
- Les formules de croissance sont une alternative envisageable dans le traitement des anémies ferriprives légères.

En tenant compte des chiffres de prévalences retrouvés, il est évident que la réduction de la proportion des enfants exposés aux effets délétères cognitifs, comportementaux et éducatifs de la carence martiale est plus que nécessaire, si l'on désire préserver leur capital intellectuel.

Des actions urgentes doivent donc être entreprises ; nous proposons pour cela les mesures suivantes :

- Procéder à une enquête nationale, à l'image de celle qui a été effectuée en Tunisie en 2001, en utilisant des indicateurs biochimiques fiables ; pour cerner l'ampleur réelle du problème de la carence en fer (et en autres micronutriments).
- Redynamiser le comité national de nutrition du MSPRH à même de redéfinir la ou les stratégies à adopter dans la prévention de la carence en fer chez les nourrissons. Il devra pour cela répondre à un certain nombre de questions :
  - Comment peut-on améliorer la compliance à la supplémentation en fer des femmes enceintes ?

- Comment peut-on standardiser les pratiques en salle d'accouchement de manière à retarder le clampage du cordon pour faire bénéficier le nouveau-né d'une réserve non négligeable en fer ?
- Comment peut-on améliorer parallèlement à ces mesures le taux d'allaitement maternel exclusif pendant les 6 premiers mois de vie?
- Comment peut-on améliorer les pratiques alimentaires en période de sevrage (éviter le lait de vache, consommation de formules infantiles en cas d'allaitement artificiel, d'aliments riches en fer fortement biodisponible et en vitamine C et de céréales infantiles)?
- Doit-on rajouter à la liste des nourrissons devant recevoir une supplémentation en fer médicinal (petits poids de naissance, prématurés, dysmatures et jumeaux) les nourrissons allaités exclusivement ou majoritairement au sein après 4 mois, comme le préconise l'AAP et le suggèrent les résultats de notre étude?
- Doit-on opter pour une fortification de masse des aliments de base comme le blé ?
- Doit-on opter pour un dépistage systématique de l'anémie en cas de facteurs de risques (la présence de pâleur comme nous l'avons démontré n'est ni sensible ni spécifique) comme le préconise l'AAP ? et si on opte pour un tel dépistage, à quel âge faut-il le pratiquer, à 12 mois (comme recommandé par l'AAP) ou plutôt à 9 mois (comme le suggèrent les résultats de notre étude) ?
- Enfin, comment peut-on améliorer le système de surveillance des anémies carencielles et des carences en micronutriments en général ? Ne faut-il pas créer un observatoire de l'état nutritionnel de la population ?

# BIBLIOGRAPHIE

---

- [1] Micronutrient deficiency. The global situation. De: SCN News #9 Mid 1993.
- [2] ACC/SCN Committee of UN. The Third Report on the World Nutrition Situation, 1997.
- [3] World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for program managers. Geneva: World Health Organization; 2001.
- [4] DeMayer E, Adiels-Tegman M. The prevalence of anemia in the world. *World Health Stat Q* 1985;38:302–16.
- [5] Demayer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG. Etiology and epidemiology of iron deficiency anaemia. In: Demayer EM, Dallman P, Gurney JM, Hallberg L, Sood SK, Srikantia SG, editors. Preventing and controlling iron deficiency anaemia through primary health care. Geneva: World Health Organization; 1989. pp. 11–21.
- [6] Brown KH, Solomons NW. Nutritional problems of developing countries. *Infect Dis Clin North Am* 1991;5:297–317.
- [7] World Health Organization. The World Health report: 2002: reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
- [8] Lutter CK. Iron Deficiency in Young Children in Low-Income Countries and New Approaches for Its Prevention. *J. Nutr.* 138: 2523–2528, 2008.
- [9] Oski FA. Iron deficiency in infancy and childhood. *N Engl J Med* 1993; 329:190-3.
- [10] Gregory J.R., Collins D.L., Davies P.S.W., Hughes J.M. & Clarke P.C. (1995) National Diet and Nutrition Survey: Children Aged 11/2 to 41/2 years. Vol. 1: Report of the Diet and Nutrition Survey. HMSO, London, UK.
- [11] Thane C.W., Walmsley C.M., Bates C.J., Prentice A.F. & Cole T.J. (2000) Risk factors for poor iron status in British toddlers: further analysis of data from the National Diet and Nutrition Survey of children aged 11/2 to 41/2 years. *Public Health Nutrition* 3, 433–440.
- [12] Looker A.C., Dallman P.R., Carroll M.D., Gunter E.W. & Johnson C.L. (1997) Prevalence of iron deficiency in the United States. *Journal of the American Medical Association* 277, 973–976.
- [13] White K.C. (2005) Anemia is a poor predictor of iron deficiency among toddlers in the United States: for heme the bell tolls. *Pediatrics* 115, 315–320
- [14] Male C., Persson L.A., Freeman V., Guerra A., van't Hof M.A., Haschke F. and the Euro-Growth Iron Study Group (2001) Prevalence of iron deficiency in 12 month old infants from 11 European areas and influence of dietary factors on iron status (Euro-Growth study). *Acta Paediatrica* 90, 492–498.
- [15] Yip R. & Dallman P.R. (1988) The roles of inflammation and iron deficiency as causes of anemia. *American Journal of Clinical Nutrition* 48, 1295–1300.
- [16] Nestel P. Adjusting Hemoglobin Values in Program Surveys. INACG, Washington, DC: 2002.
- [17] Lynch SR. The impact of iron fortification on nutritional anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 333–46.
- [18] UNICEF/MSP/Comité national de nutrition. Guide pour la lutte contre les carences nutritionnelles à l'usage du personnel de santé. Alger, 1997. p. 15.
- [19] Pizarro F, Yip R, Dallman PR, Olivares M, Hertrampf E, Walter T. Iron status with different infant feeding regimens: relevance to screening and prevention of iron deficiency. *J Pediatr* 1991; 118:687-92.
- [20] Hocine M. Etude des anémies nutritionnelles du nourrisson de 3 mois à 24 mois dans un quartier d'Alger. Thèse de Doctorat es sciences médicales, Alger, 1982.

- [21] Benhassine F. Les anémies nutritionnelles en milieu rural algérien : le nourrisson de 3 à 36 mois. Thèse de Doctorat es sciences médicales, Alger, 1997.
- [22] Massen Z, Ghomari S.M; Arabi Z, Barka D, Dib S. Prévalence de l'anémie nutritionnelle et de la carence martiale (avec ou sans anémie) chez les enfants âgés de 12 mois à 59 mois dans la wilaya de Tlemcen. Le Fascicule de la Santé - N°11 – septembre 2008 ; 43-46.
- [23] Ministère de la Santé Publique (Maroc). Les carences en micronutriments : Ampleur du Problème et Stratégies de lutte Programme de lutte contre les troubles dus aux carences en micronutriments Avril 2001.
- [24] Ben Jaâfar SK, Kamoun A, El Ati J, Gharbi N, Fazaâ S, Gaigi S. Various types of anemia in children of 6 to 59 months. Tunis Med. 2007 Feb;85(2):143-9.
- [25] S. Nathanson, G. Deschenes, A. Bensman. Les outils biochimiques et hématologiques de l'exploration du métabolisme du fer. Arch Pediatr 1999; 6: 1199-1203.
- [26] Oski FA. The non hematologic manifestations of iron deficiency. Am J Dis Child 1979;133:315-22.
- [27] Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. Pediatr Neurol 2002;27:85-92.
- [28] Roncagliolo M, Garrido M, Walter T, Peirano P, Lozoff B. Evidence of altered central nervous system development in infants with iron deficiency anaemia at 6 months: delayed maturation of auditory brainstem responses. Am J Clin Nutr 1998;68:683-90.
- [29] R.M. Angulo-Kinzler, P. Peirano, E. Lin, M. Garrido, B. Lozoff. Spontaneous motor activity in human infants with iron-deficiency anemia. Early Human Development 66 (2002) 67- 79.
- [30] MSP et UNICEF. 2008. Suivi de la situation des enfants et des femmes - Résultats de l'enquête nationale à indicateurs multiples (MICS3 Algérie, 2006) - Rapport principal. Ministère de la Santé et de la Population, Fond des Nations Unies pour l'Enfance et Fond des Nations Unies pour la population. Alger. 270 pp (disponible à [http://www.childinfo.org/files/MICS3\\_Algeria\\_FinalReport\\_2006\\_Fr.pdf](http://www.childinfo.org/files/MICS3_Algeria_FinalReport_2006_Fr.pdf)).
- [31] Dallman P., Ray Y., Oski F.A. 1993. Iron deficiency and related anemias. In Nathan and Oski: haematology of infancy and childhood. EH Philadelphie, WB Saunders Co pp. 413-450.
- [32] Hercberg S. Le métabolisme du fer. In : Hercberg S, EM inter, eds. La carence en fer en nutrition humaine. Paris : Technique et Documentation (Lavoisier), 1988: 9-20.
- [33] Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC. Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell. 2004 Apr 30;117(3):285-97.
- [34] Lonnerdal B, Kelleher SL. Iron metabolism in infants and children. Food and Nutrition Bulletin, Vol 28, No 4 (2007) Supplement 1, S491-99.
- [35] Fomon SJ. Iron. In: Fomon SJ, ed. Nutrition of normal infants. St. Louis, Mo, USA: Mosby Press, 1993:239-60.
- [36] Widdowson EM, Spray CM. Chemical development in utero. Arch Dis Child 1951;26:205-14.
- [37] Saarinen UM, Siimes MA, Dallman PR. Iron absorption in infants: High bioavailability of breast milk iron as indicated by the extrinsic tag method of iron absorption and by the concentration of serum ferritin. J Pediatr 1977;91:36-9.
- [38] Hernell O, Lonnerdal B. Iron status of infants fed low iron formula: No effect of added bovine lactoferrin or nucleotides. Am J Clin Nutr 2002;76:858-64.
- [39] Lonnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. Acta Paediatr 1994;83:367-73.

- [40] Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. International Nutritional Anemia Consultative Group/ World Health Organization/UNICEF Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. Washington DC: International Life Sciences Institute Press, 1998.
- [41] WHO, FAO. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2nd edition. Geneva, WHO, 2004.
- [42] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodide, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
- [43] Beaufriere B, Briend A, Ghisolfi J, Goulet O, Putet G, Rieu D et al. Nourrissons, enfants et adolescents. In : AFSSA, CNERNA-CNRS. Apports nutritionnels conseillés pour la population française 3ed Tec et Doc ed – Londres-Paris- New York 2001 : 255-291.
- [44] Department of Health (1996). Dietary Reference Values for Food Energy and Nutrients for the UK. Table 28.2, p. 163. HMSO, London.
- [45] Domellof M, Lonnerdal B, Abrams SA, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: Effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. *Am J Clin Nutr* 2002;76:198-204.
- [46] Kling PJ, Schmidt RL, Roberts RA, Widness JA. Serum erythropoietin levels during infancy: Associations with erythropoiesis. *J Pediatr* 1996;128:791-6.
- [47] Heinrich HC, Bartels H, Goetze C, Schafer KH. Normal range of intestinal iron absorption in newborns and infants. *Klin Wochenschr* 1969;47:984-91.
- [48] Baynes RD, Cook JD. Current issues in iron deficiency. *Curr Opin Hematol* 1996;3:145-9.
- [49] Fotnon SJ, Ziegler EE, Serfass RE, Nelson SE, Rogers RR, Prantz JA. Less than 80% of absorbed iron is promptly incorporated into erythrocytes of infants. *J Nutr* 2000;130:45-52.
- [50] Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:124-9.
- [51] O'Neil-Cutting MA, Crosby WH. Blocking of iron absorption by a preliminary oral dose of iron. *Arch Intern Med* 1987;147:489-91.
- [52] Domellof M, Cohen RJ, Dewey KG, Hernell O, Rivera LL, Lonnerdal B. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr* 2001;138:679-87.
- [53] Hicks PD, Zavaleta N, Chen Z, Abrams SA, Lonnerdal B. Iron deficiency, but not anemia, upregulates iron absorption in breast-fed Peruvian infants. *J Nutr* 2006; 136:2435-8.
- [54] Andrews NC. Medical Progress: Disorders of Iron Metabolism. *N Engl J Med*. 1999 Dec 23;341(26):1986-95.
- [55] Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, et al. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482-8.
- [56] Shayeghi M, Latunde-Dada GO, Oakhill JS, Laftah AH, Takeuchi K, Halliday N, et al. Identification of an intestinal heme transporter. *Cell* 2005;122:789-801.
- [57] Donovan A, Brownlie A, Zhou Y, Shepard J, Pratt SJ, Moynihan J, et al. Positional cloning of zebrafish ferroportin1 identifies a conserved vertebrate iron exporter. *Nature* 2000;403:776-81
- [58] Abboud S, Haile DJ. A novel mammalian iron-regulated protein involved in intracellular iron metabolism. *J Biol Chem*. 2000 Jun 30;275(26):19906-12.
- [59] McKie AT, Marciani P, Rolfs A, Brennan K, Wehr K, Barrow D, et al. A novel duodenal iron-regulated transporter, IREG1, implicated in the basolateral transfer of iron to the circulation. *Mol Cell* 2000;5:299-309.

- [60] 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. *Nat Genet* 1999;21:195-9.
- [61] Cherukuri S, Potla R, Sarkar J, Nurko S, Harris ZL, Fox PL. Unexpected role of ceruloplasmin in intestinal iron absorption. *Cell Metab* 2005;2: 309-19.
- [62] Delaby C, Deybach J.-C., Beaumont C. L'hepcidine et le métabolisme du fer. *La Revue de médecine interne* 2007; 28: 510-512.
- [63] Ganz T. Hepcidin-a regulator of intestinal iron absorption and iron recycling by macrophages. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18:171-82.
- [64] Nemeth E, Tuttle MS, Powelson J, Vaughn MB, Donovan A, Ward DM, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization. *Science* 2004;306:2090-3.
- [65] Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F. Presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and down-regulated by hepcidin. *Blood* 2005;106:3979-84.
- [66] Kelleher SL, Lonnerdal B. Zinc supplementation reduces iron absorption through age-dependent changes in small intestine iron transporter expression in suckling rat pups. *J Nutr* 136:1185-191, 2006.
- [67] Ponka P, Beaumont C, Richardson DR. Function and regulation of transferrin and ferritin. *Semin Hematol* 1998;35:35-54.
- [68] Levy JE, Jin O, Fujiwara Y, Kuo F, Andrews NC. Transferrin receptor is necessary for development of erythrocytes and the nervous system. *Nat Genet* 1999;21:396-9.
- [69] Chua AC, Graham RM, Trinder D, Olynyk JK. The regulation of cellular iron metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007;44(5-6):413-59.
- [70] Gomme PT, McCann KB, Bertolini J. Transferrin: structure, function and potential therapeutic actions. *Drug Discov Today.* 2005 Feb 15;10(4):267-73. Review.
- [71] Camaschella C, Roetto A, Cali A, De Gobbi M, Garozzo G, Carella M, Majorano N, Totaro A, Gasparini P. The gene TFR2 is mutated in a new type of haemochromatosis mapping to 7q22. *Nat Genet* 2000; 25 : 14-5.
- [72] Ponka P, Lok CN. The transferrin receptor: role in health and disease. *Int J Biochem Cell Biol* 1999 ; 31 : 1111-3.
- [73] Knutson M, Wessling-Resnick M. Iron metabolism in the reticuloendothelial system. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 2003; 38 : 61-88.
- [74] Goncalves A, Beaumont C. La ferroportine, une nouvelle molécule pour la régulation du métabolisme du fer. *Hématologie* 2005; 6 : 453-463.
- [75] Donovan A, Lima CA, pinkus JL, Pinkus GS, Zon LI, Robine S, Andrews NC. The iron exporter ferroportin/Slc40a1 is essential for iron homeostasis. *Cell metabolism* 2005; 1: 191-200.
- [76] Kakhlon O, Cabantchik ZI. The labile iron pool: characterization, measurement, and participation in cellular processes. *Free Rad Biol Med* 2002; 33 : 1037-1046.
- [77] Syed BA, Sargent PJ, Farnaud S, Evans RW. An overview of molecular aspects of iron metabolism. *Hemoglobin.* 2006;30(1):69-80.
- [78] Napier I, Ponka P, Richardson DR. Iron trafficking in the mitochondrion: novel pathways revealed by disease. *Blood.* 2005 Mar 1;105(5):1867-74.
- [79] Harrison PM, Arosio P. The ferritins : molecular properties, iron storage function and cellular regulation. *Biochim Biophys Acta* 1996; 1275 : 161-203.

- [80] Ferreira C, Bucchini D, Martin ME, et al. Early embryonic lethality of H ferritin gene deletion in mice. *J Biol Chem* 2000; 275 : 3021-3024.
- [81] Crofton RW, Gvozdanovic D, Gvozdanovic S, Khin CC, Brunt PW, Mowat NAG, et al. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. *Am J Clin Nutr* 1989;50:141 - 4.
- [82] Rossander-Hultén L, Brune M, Sandström B, Lönnerdal B, Hallberg L. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991;54:152- 6.
- [83] Friel JK, Serfass RE, Fennessey PV, Miller LV, Andrews WL, Simmons BS, et al. Elevated intakes of zinc in infant formulas do not interfere with iron absorption in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:312- 6.
- [84] Herman S, Griffin I, Suwanti S, Ernawati F, Permaesih D, Pambudi D, et al. Cofortification with zinc sulfate, but not zinc oxide, decreases iron absorption in Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 2002;76:813 - 7.
- [85] Olivares M, Pizarro F, Ruz M. Zinc inhibits nonheme iron bioavailability in humans. *Biol Trace Elem Res.* 2007 Summer;117(1-3):7-14.
- [86] Olivares M, Pizarro F, Gaitan D, Ruz M. Acute inhibition of iron absorption by zinc. *Nutr Res* 27 (2007) 279– 282.
- [87] Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE, Martuti S, Muhilal. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 2001;131:2860 - 5.
- [88] Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Ismail D, Seswandhana R, Ekstrom EC, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003;77:883- 90.
- [89] Sandström B, Davidsson L, Cederblad A, Lönnerdal B. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption.. *J Nutr.* 1985 Mar;115(3):411-4.
- [90] Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature* 1997;388:482 –488.
- [91] Garrick MD, Singleton ST, Vargas F, Kuo HC, Zhao L, Knopfel M, et al. DMT1: which metals does it transport? *Biol Res* 2006;39: 79- 85.
- [92] Kordas K, Stoltzfus RJ. New evidence of iron and zinc interplay at the enterocyte and neural tissues. *J Nutr* 2004;134:1295- 8.
- [93] Tallkvist J, Bowlus CL, Lönnerdal B. Functional and molecular responses of human intestinal Caco-2 cells to iron treatment. *Am J Clin Nutr* 2000;72:770- 5.
- [94] Yamaji S, Tennant J, Tandy S, Williams M, Srai SKS, Sharp P. Zinc regulates the function and expression of the iron transporters DMT1 and IREG1 in human intestinal Caco-2 cells. *FEBS Lett* 2001;507:137 - 41.
- [95] Tandy S, Williams M, Leggett A, Lopez-Jimenez M, Dedes M, Ramesh B, et al. Nramp2 expression is associated with pH-dependent iron uptake across the apical membrane of human intestinal Caco-2 cells. *J Biol Chem* 2000;275:1023 - 9.
- [96] Harris WR. Thermodynamic binding constants of the zinc-human serum transferrin complex. *Biochemistry* 1983; 16:3920- 6.
- [97] Niederer W. Ferritin: iron incorporation and release. *Experientia* 1970;26:218- 20.
- [98] Haschke F, Ziegler EE, Edwards BB, Fomon SJ. Effect of iron fortification of infant formula on trace mineral absorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1986 Sep-Oct;5(5):768-73.

- [99] Sozmen EY, Kavakli K, Cetinkaya B, Akçay YD, Yilmaz D, Aydinok Y Effects of iron(II) salts and iron(III) complexes on trace element status in children with iron-deficiency anemia. *Biol Trace Elem Res* 2003; 94:79-86.
- [100] Majía LA, Hodges RE, Arroyave G, Viteri F, Torún B. Vitamin A deficiency and anemia in Central American children. *Am J Clin Nutr*. 1977 Jul;30(7):1175-84.
- [101] Roodenburg AJ, West CE, Yu S, Beynen AC. Comparison between time-dependent changes in iron metabolism of rats as induced by marginal deficiency of either vitamin A or iron. *Br J Nutr*. 1994 May;71(5):687-99.
- [102] Roodenburg AJ, West CE, Beguin Y, Van Dijk JE, Van Eijk HG, Marx JJ, Beynen AC. Indicators of erythrocyte formation and degradation in rats with either vitamin A or iron deficiency. *J Nutr Biochem*. 2000 Apr;11(4):223-30.
- [103] Powers HJ, Bates CJ, Lamb WH. Haematological response to supplements of iron and riboflavin to pregnant and lactating women in rural Gambia. *Hum Nutr Clin Nutr*. 1985 Mar;39(2):117-29.
- [104] Powers HJ. Investigation into the relative effects of riboflavin deprivation on iron economy in the weanling rat and the adult. *Ann Nutr Metab*. 1986;30(5):308-15.
- [105] Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Zeder C, Hurrell RF. Persistence of goiter despite oral iodine supplementation in goitrous children with iron deficiency anemia in the Côte d'Ivoire. *Am J Clin Nutr* 2000;71:88-93.
- [106] Hess SY, Zimmermann MB, Adou P, Torresani T, Hurrell RF. Treatment of iron deficiency in goitrous children improves the efficacy of iodized salt in Côte d'Ivoire. *Am J Clin Nutr*. 2002 Apr;75(4):743-8.
- [107] Nancy WA. Trace elements. In: Lawrence AK editor. *Clinical chemistry*. Philadelphia: Mosby; 1995. p. 746-54.
- [108] Litov RE, Combs Jr. GF. Selenium in pediatric nutrition. *Pediatrics* 1991;87:339-51.
- [109] Hu ML, Spallholz JE. Dietary selenium and aniline-induced methemoglobinemia in rats. *Toxicol Lett* 1985; 25:205-10.
- [110] Chow CK, Chen CJ. Dietary selenium and age-related susceptibility of rat erythrocytes to oxidative damage. *J Nutr* 1980;110:2460-6.
- [111] Reilly C. Selenium. In: Reilly C, editor. *The Nutritional Trace Metals*. Blackwell Publishing Ltd, Oxford ; 2004 p. 135e179.
- [112] Moriarty PM, Picciano MF, Beard JL, Reddy CC. Classical selenium-dependent glutathione peroxidase expression is decreased secondary to iron deficiency in rats. *J Nutr* 1995;125:293-301.
- [113] Yetgin S, Ciliv G, Altay C. Neutrophil glutathione peroxidase activity in iron deficiency anemia. *Scand J Haematol* 1986;36:58-60
- [114] Yetgin S, Hincal F, Bas-aran N, Ciliv G. Serum selenium status in children with iron deficiency anemia. *Acta Haematol* 1992;88:185-8.
- [115] Rodvien R, Gillum A, Weintraub LR. Decreased glutathione peroxidase activity secondary to severe iron deficiency: a possible mechanism responsible for the shortened life span of the iron-deficient red cell. *Blood* 1974;43:281-9.
- [116] Mengübaş K, Diab NA, Gökmen G, Ataman OY, Cavdar A, Cin S.. Selenium status of healthy Turkish children. *Biol Trace Elem Res* 1996;54:163-72.
- [117] Gürgöze MK, Aygün AD, Olçücü A, Doğan Y, Yilmaz E. Plasma selenium status in children with iron deficiency anemia. *J Trace Elem Med Biol*. 2004;18(2):193-6.

- [118] McAnulty LS, Gropper SS, McAnulty SR, Keith RE. Iron depletion without anemia is not associated with impaired selenium status in college-aged women. *Biol Trace Elem Res* 2003;91:125-36.
- [119] Rao R, Georgieff M.K. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007 Feb;12(1):54-63.
- [120] Milman, N., Bergholt, T., Byg, K.E., Eriksen, L., and Graudal, N., Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation, *Acta Obstet. Gynecol. Scan.*, 78, 749, 1999.
- [121] Allen, L H., Anemia and iron deficiency: effects on pregnancy outcome, *Amer. J. Clinical Nutr.*, 71(5S), 1280S, 2000.
- [122] Blot, I., Diallo, D., and Tcherna, G., Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn, *Curr. Opinions Hematol.*, 6(2), 65, 1999.
- [123] Ramakrishnan U. Functional Consequences of Nutritional Anemia during Pregnancy and Early Childhood. In: Fomon SJ, ed. *Nutritional Anemias*. Boca Raton, Flo, USA: CRC Press LLC, 2001:89-109.
- [124] Agarwal, K. N., Agarwal, D. K., and Mishra, K. P., Impact of anaemia prophylaxis in pregnancy on maternal haemoglobin, serum ferritin and birth weight, *Indian J. Med. Res.*, 94, 277, 1991.
- [125] Bhargava, M., Kumar, R., Iyer, P. U., Ramji, S., Kapani, V., and Bhargava, S. K., Effect of maternal anemia and iron depletion on foetal iron stores, birthweight and gestation, *Acta Ped. Scand.*, 78, 321, 1989.
- [126] Ajayi, O. A., Iron stores in pregnant Nigerians and their infants at term, *Eur. J. Clinical Nutr.*, 42, 23, 1988.
- [127] Okuyama, T., Tawada, T., Furuya, H., and Villee, C. A., The role of transferrin and ferritin in the fetal-maternal-placental unit, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152(3), 344, 1985.
- [128] De Benaze, C., Galan, P., Wainer, R., and Hercberg, S., Prevention de l'anemie ferriprive au course de la grossesse par une supplémentation martiale précoce: un essai controlé. *Rev. Epidémiol. Santé Publique.*, 37, 109, 1989.
- [129] Colomer, J., Colomer, C., Gutierrez, D., Jubert, A., Nolasco, A., Donat, J., et al., Anaemia during pregnancy as a risk factor for infant iron deficiency: report from the Valencia Infant Anaemia Cohort (VIAC) study, *Paediat. Perinatal. Epidemiol.*, 4(2), 196, 1990.
- [130] Romslo, I., Haram, K., Sagen, N., and Augensen, K., Iron requirement in normal pregnancy as assessed by serum ferritin, serum transferrin saturation and erythrocyte protoporphyrin determinations, *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 90(2), 101, 1983.
- [131] Milman, N., Agger, A. O., Nielsen, O. J., Iron status markers and serum erythropoietin in 120 mothers and newborn infants: effect of iron supplementation in normal pregnancy, *Acta Obstet. Gyn. Scan.*, 73, 200, 1994.
- [132] Preziosi, P., Prual, A., Galan, P., Daouda, H., Boureima, H., and Hercberg, S., Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for newborns, *Am. J. Clinical Nutr.*, 66, 1178, 1997.
- [133] Rao R, Georgieff MK. Neonatal iron nutrition. *Semin Neonatol.* 2001 Oct;6(5):425-35.
- [134] Siimes AS, Siimes MA. Changes in the concentration of ferritin in the serum during fetal life in singletons and twins. *Early Hum Dev* 1986;13:47e52.
- [135] Singla PN, Gupta VK, Agarwal KN. Storage iron in human foetal organs. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:701e6.

- [136] Lackmann GM, Schnieder C, Bohner J. Gestational age-dependent reference values for iron and selected proteins of iron metabolism in serum of premature human neonates. *Biol Neonate* 1998;74:208e13.
- [137] Ehrenkranz RA. Iron, folic acid, and vitamin b12. In: Tsang RC, Luca A, Uauy R, Zlotkin S, editors. *Nutritional needs of the preterm infant: Scientific basis and practical guidelines*. New York: Williams & Wilkins; 1993. p. 177e94.
- [138] Shaw JC. Iron absorption by the premature infant. The effect of transfusion and iron supplements on the serum ferritin levels. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1982;299:83e9.
- [139] Chockalingam UM, Murphy E, Ophoven JC, Weisdorf SA, Georgieff MK. Cord transferrin and ferritin values in newborn infants at risk for prenatal uteroplacental insufficiency and chronic hypoxia. *J Pediatr* 1987;111:283e6.
- [140] Georgieff MK, Mills MM, Gordon K, Wobken JD. Reduced neonatal liver iron concentrations after uteroplacental insufficiency. *J Pediatr* 1995;127:308e11.
- [141] Georgieff MK, Petry CD, Mills MM, McKay H, Wobken JD. Increased n-glycosylation and reduced transferrin-binding capacity of transferrin receptor isolated from placentae of diabetic women. *Placenta* 1997;18:563e8.
- [142] Georgieff MK, Landon MB, Mills MM, Hedlund BE, Faassen AE, Schmidt RL, et al. Abnormal iron distribution in infants of diabetic mothers: spectrum and maternal antecedents. *J Pediatr* 1990;117:455e6
- [143] Petry CD, Eaton MA, Wobken JD, Mills MM, Johnson DE, Georgieff MK. Iron deficiency of liver, heart, and brain in newborn infants of diabetic mothers. *J Pediatr* 1992;121:109e14.
- [144] Hercberg S, Galan P. Nutritional anaemias. *Baillieres Clin Haematol* 1992, 5:143-68..
- [145] Oski FA. The causes of iron deficiency in infancy. In *Dietary Iron: Birth to Two Years*, edited by L.J. Filer, In Raven Press, Ltd, New York 1989.
- [146] Siimes MA. Hematopoiesis and storage iron in infants. In: Lonnerdal B, editor. *Iron metabolism in infants*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1990. p. 33-62.
- [147] Etcheverry P, Miller DD, Glahn RP. A low-molecular-weight factor in human milk whey promotes iron uptake by Caco-2 cells. *J Nutr*. 2004; 134(1):93-98.
- [148] B.Bioud, F.Kabachi, Z.Benarab, L.Saoudi, S.Laouamri, M.Hamdi-Cherif. La situation de l'allaitement maternel en Algérie. *Bull Soc Pathol Exot*, 2003, 96, 1, 58-59.
- [149] M.Touhami, S.Moussaoussaid, W.Hachelaf, M.Benbouabdellah, K.Bouziane-Nedjadi, G.Boudraa. Etudes de cohortes et interventions dans le sevrage. Actes du colloque ADELFEPIBIO. Santé Publique et Sciences Sociales. Ed : DAR EL GHARB, Mai 2004, Oran, N° 10, p 35-36
- [150] Etat nutritionnel des enfants algériens. EDG ALGERIE 2000/ MICS 2
- [151] Nelson SE, Ziegler EE, Copeland AM, et al. Lack of adverse reactions to iron-fortified formula. *Pediatrics*.1988; 81(3):360-364.
- [152] Singhal.A, Morley.R, Abbott.R, Fairweather-Tait.S, Stephenson.T, Lucas.A. Clinical Safety of Iron-Fortified Formulas. *Pediatrics* 2000; 105(3).
- [153] Dillon J-C. Prévention de la carence en fer et des anémies ferriprives en milieu tropical. *Med Trop*. 2000 ; 60 : 83-91.
- [154] Furioli J. Prévention de la carence martiale. *J Pédiar Puériculture* 1997; 10:395-9.
- [155] Ministère de l'Agriculture, du développement Rural et des Pêches Maritimes (Royaume du Maroc). Alaoui L. Prévention de la carence en fer au Maroc. *Bulletin mensuel d'information et de liaison* 2005; N°131/Aout 2005.

- [156] Briefel RR, Reidy K, Vatsala K, Devaney B. Feeding Infants and toddlers study: Improvements needed in meeting infant feeding recommendations. *J Am Diet Assoc.* 2004; 104(1) (suppl):S31-S37.
- [157] Calvo EB, Galindo AC, Aspnes NB. Iron status in exclusively breast-fed infants. *Pediatrics* 1992 ; 90:375-9.
- [158] Innis SM, Nelson CM, Wadsworth LD, MacLaren IA, Lwanga D. Incidence of iron deficiency anaemia and depleted iron stores among nine month- old infants in Vancouver, Canada. *Can J Public Health* 1997;88:80-4.
- [159] Hurrell RF. Enhanced iron absorption from cereal and legume grains by phytic acid degradation. In: Lee TC, Ho TC, editors. *Effects of food processing on bioactive compounds in foods.* American Chemical Society Symposium Series N° 816, Cary, NC: Oxford University Press, 2002.
- [160] Krebs NF. Meat as an Early Complementary Food for Infants: Implications for Macro- and Micronutrient Intakes. In: Agostoni C, Brunser O (eds): *Issues in Complementary Feeding.* Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. Basel, Switzerland: Nestec Ltd., 2007; 60:221-9; discussion 229-33.
- [161] World Health Organisation. *Complementary Feeding of Young Children in Developing Countries: A Review of Current Scientific Knowledge.* Geneva, World Health Organisation, 1998.
- [162] Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. Iron Deficiency. In: Kleinman RE, editor. *Pediatric Nutrition Handbook.* 5th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2004:110.
- [163] Heath AL, Fairweather-Tait SJ. Clinical implications of changes in the modern diet: iron intake, absorption, and status. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2002 Jun;15(2):225-41.
- [164] Zaida F, Bureau F, Guyot S, Sedki A, Lekouch N, Arhan P, Bouglé D. Iron Availability and Consumption of Tea, Vervain and Mint during Weaning in Morocco. *Ann Nutr Metab* 2006;50:237-241.
- [165] Fairweather-Tait S, Hurrell RF. Bioavailability of minerals and trace elements. *Nutr. Res. Rev.* 1996; 9: 295-324.
- [166] C. Fitch. Iron Deficiency Prevention in Infants and Toddlers. *Today's Dietitian.* 2004; 12 (6): 32.
- [167] Ames SK, Gorham BM, Abrams SA. Effects of high compared with low calcium intake on calcium absorption and incorporation of iron by red blood cells in small children. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(1):44-48.
- [168] Mills AF. Surveillance for anaemia: risk factors in pattern of milk intake. *Arch Dis Child* 1990;65:428-32.
- [169] Ziegler EE. Adverse effects of cow's milk in infants. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program.* 2007;60:185-196.
- [170] Ziegler EE, Jiang T, Romero E, et al. Cow's milk and intestinal blood loss in late infancy. *J Pediatr.* 1999;135(6):720-726..
- [171] De Vizia B, Poggi V, Vajro P, Cuschiara S, Campora S. Iron malabsorption in giardiasis. *J Pediatr* 1985;107:75-8.
- [172] De Vizia B, Poggi V, Conenna R, Fiorillo A, Scippa L. Iron absorption and iron deficiency in infants and children with gastrointestinal diseases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;14:21-6.
- [173] Dickey W, Kenny BD, McMillan SA, Portee KG, Mcconnell JB. Gastric as well duodenal biopsies may be useful in the investigation of iron deficiency anaemia. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:469-72.

- [174] J. L. Olivaresa, R. Fernandez, J. Fleta, M. Y. Ruiz, A. Clavel, L.A. Moreno. Iron deficiency in children with *Giardia lamblia* and *Enterobius vermicularis*. *Nutrition Research* 24 (2004) 1–5.
- [175] J. L. Gisela S. Brunken, Lenir V. Guimarães, Mauro Fisberg. Anaemia in children under 3 years of age in public day care centers. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (1): 50-56.
- [176] Rodrigues CRM, Motta SS, Cordeiro AA, Lacerda EMA, Reichenheim ME. Prevalence of iron deficiency anemia and risk indicators in children from 12 to 18 months attended at the outpatient clinic of Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira. *J Pediatr (Rio J)* 1997; 73: 189-94.
- [177] Alborzi A, Soltani J, Pourabbas B, Oboodi B, Haghghat M, Hayati M, Rashidi M. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in children (south of Iran). *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2006 Apr;54(4):259-61.
- [178] Konturek SJ, Konturek PC, Pieniazek P, et al. Role of *Helicobacter pylori* infection in extragastrroduodenal disorders: introductory remarks. *J Physiol Pharmacol* 1999;50:683–94.
- [179] Realdi G, Dore MP, Fastame L. Extra-digestive manifestations of *Helicobacter pylori* infection: fact and fiction. *Dig Dis Sci* 1999; 44:229–36.
- [180] Centers for Disease Control. Iron deficiency anemia in Alaska native children. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1999;48:714–6.
- [181] Milman N, Rosenstock S, Andersen L, et al. Serum ferritin, hemoglobin, and *Helicobacter pylori* infection: seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. *Gastroenterology* 1998; 115:268–74.
- [182] Berg G, Bode G, Blettner M, et al. *Helicobacter pylori* infection and serum ferritin: a population-based study among 1806 adults in Germany. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1014–8.
- [183] Kaya AD, Gencay E, Ozturk CE, Yavuz T. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in children in northwest region of Turkey: relationship with iron deficiency anemia. *J Trop Pediatr.* 2008 Oct;54(5):353-4.
- [184] Dufour C, Brisigotti M, Fabretti G, et al. *Helicobacter pylori* gastric infection and sideropenic refractory anemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:225–7.
- [185] Marignani M, Angeletti S, Bordi C, et al. Reversal of long-standing iron-deficiency anemia after eradication of *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol* 1997;32:617–22.
- [186] Barabino A, Dufour C, Marino CE, et al. Unexplained refractory iron-deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastric infection in children: further clinical evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:116–9.
- [187] Konno M, Muraoka S, Takahashi M, et al. Iron deficiency anemia associated with *Helicobacter pylori* gastritis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:52–6.
- [188] Choe YH, Lee JE, Kim SK. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on sideropenic refractory anemia in adolescent girls with *Helicobacter pylori* infection. *Acta Pediatr* 2000;89:154–7.
- [189] Ashorn M, Ruuska T, Makipenaa A. *Helicobacter pylori* infection and iron deficiency anemia in children. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:701–5.
- [190] Choe YH, Kim SK, Son BY, et al. Randomized placebo-controlled trial of *Helicobacter pylori* eradication for iron-deficiency anemia in preadolescent children and adolescents. *Helicobacter* 1999;4: 135–9.
- [191] Annibale B, Marignani M, Monarca B, et al. Reversal of iron deficiency anemia after *Helicobacter pylori* eradication in patients with asymptomatic gastritis. *Ann Intern Med* 1999;131:668–72.

- [192] Choe YH, Kwon YS, Jung MK, et al. Helicobacter pylori-associated iron-deficiency anemia in adolescent female athletes. *J Pediatr* 2001;139:100–4.
- [193] Capurso G, Lahner E, Marcheggiano A, et al. Involvement of the corporal mucosa and related changes in gastric acid secretion characterize patients with iron deficiency anemia associated with Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15: 1753–61.
- [194] Choe YH, Oh YJ, Lee NG, et al. Lactoferrin sequestration and its contribution to iron-deficiency anemia in Helicobacter pylori-infected gastric mucosa. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18(8):980-985.
- [195] Ravikumara M, Tuthill DP, Jenkins HR. The changing clinical presentation of coeliac disease. *Arch Dis Child* 2006;91:969–971.
- [196] Halfdanarson TR, Litzow MR, Murray JA. Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood*. 2007;109(2):412-421.
- [197] Borgna-Pignatti C, Marsella M. Iron Deficiency in Infancy and Childhood. *Pediatric Annals* 2008 ; 37(5) :329-338.
- [198] Abdulaziz A Adish, Steven A Esrey, Theresa W Gyorkos, Johanne Jean-Baptiste, Arezoo Rojhani. Effect of consumption of food cooked in iron pots on iron status and growth of young children: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 712–16.
- [199] Borigato EV, Martinez FE. Iron nutritional status is improved in Brazilian preterm infants fed food cooked in iron pots. *Journal of Nutrition* 1998; 128: 855–9.
- [200] Sharieff W, Dofonsou J, Zlotkin S. Is cooking food in iron pots an appropriate solution for the control of anaemia in developing countries? A randomized clinical trial in Benin. *Public Health Nutr*. 2008 Sep;11(9):971-7.
- [201] West DW, Scheel JN, Stover R, Kan J, DeAngelis C. Iron deficiency in children with cyanotic congenital heart disease. *J Pediatr*. 1990 Aug;117(2 Pt 1):266-8.
- [202] Onur CB, Sipahi T, Tavit B, Karademir S, Yoney A. Diagnosing iron deficiency in cyanotic heart disease. *Indian J Pediatr*. 2003 Jan;70(1):29-3.
- [203] Osório MM. Determinants factors of anemia in children. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (4):269-78.
- [204] Keskin Y, Moschonis G, Dimitriou M, Sur H, Kocaoglu B, Hayran O, Manios Y Prevalence of iron deficiency among schoolchildren of different socio-economic status in urban Turkey. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:64-71.
- [205] Lozoff B, Kaciroti N, Walter T. Iron deficiency in infancy: applying a physiologic framework for prediction. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;84(6):1412-21.
- [206] Karoui A, Karoui H. Le pica chez l'enfant tunisien. Résultats d'une enquête réalisée dans une policlinique de la caisse nationale de sécurité sociale tunisienne. *Pédiatrie* 1993;48(7-8):565-9.
- [207] Singhi S, Ravishanker R, Singhi P, Nath R. Low plasma zinc and iron in pica. *Indian J Pediatr*. 2003 Feb;70(2):139-43.
- [208] Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64: S34–S43.
- [209] Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Capitano JP, Lozoff B. Behavioral consequences of developmental iron deficiency in infant rhesus monkeys. *Neurotoxicol Teratol* 2006; 28: 3–17.
- [210] Beard JL. Why Iron Deficiency Is Important in Infant Development. *J Nutr*. 2008 Dec;138(12):2534-6. Review.
- [211] Grantham-McGregor S, Ani C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001; 131: 649S–66S.

- [212] Akman M, Cebeci D, Okur V, Angin H, Abali O, Akman AC. The effects of iron deficiency on infants' developmental test performance. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1391–96.
- [213] Hasanbegovic E, Sabanovic S. Effects of iron therapy on motor and mental development of infants and small children suffering from iron deficiency anaemia. *Med Arh* 2004; 58: 227–29.
- [214] Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; 341: 1–4.
- [215] Lozoff B, Brittenham GM, Wolf AW, et al. Iron deficiency anemia and iron therapy effects on infant developmental test performance. *Pediatrics* 1987; 79: 981–95.
- [216] Lozoff B, Wolf AW, Jimenez E. Iron-deficiency anemia and infant development: effects of extended oral iron therapy. *J Pediatr* 1996; 129: 382–89.
- [217] Walter T, De Andraca I, Chadud P, Perales CG. Iron deficiency anemia: adverse effects on infant psychomotor development. *Pediatrics* 1989; 84: 7–17.
- [218] Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chaco ME. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev* 1998; 69: 24–36.
- [219] Sachdev HPS, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; 8: 117–32.
- [220] Kolb B, Wishaw IQ. How Does the Brain Develop and Adapt? In: Kolb B, Wishaw IQ *An introduction to brain and behavior*. 1st ed. New York, NY: Worth Publishers, 2001.
- [221] Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adams RJ. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003; 143: 582–86.
- [222] Moffatt ME, Longstaffe S, Besant J, Dureski C. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994; 125: 527–34.
- [223] Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, MacFadyen U, Stephenson T, Lucas A. Iron fortified follow on formula from 9 to 18 months improves iron status but not development or growth: a randomized trial. *Arch Dis Child* 1999; 81: 247–52.
- [224] Williams J, Wolff A, Daly A, MacDonald A, Aukett A, Booth IW. Iron supplemented formula milk related to reduction in psychomotor decline in infants from inner city areas: randomized study. *BMJ* 1999; 318: 693–97.
- [225] Black MM, Sazawal S, Black RE, et al. Micronutrient supplementation leads to improved development and behavior among infants born small-for-gestational-age. *Pediatr Res* 2002; 51: 2565
- [226] Black MM, Baqui AH, Zaman K, et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 903–10.
- [227] Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 883–90.
- [228] Stoltzfus RJ, Kvalsvig JD, Chwaya HM, et al. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ* 2001; 323: 1389–93.
- [229] Lozoff B, De Andraca I, Castillo M, Smith JB, Walter T, Pino P. Behavioral and developmental effects of preventing iron-deficiency anemia in healthy full-term infants. *Pediatrics* 2003; 112: 846–54.

- [230] Lozoff B, Beard J, Connor J, Felt B, Georgieff M, Schallert T. Long lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64: S34–S43.
- [231] Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Vol 1. Geneva: World Health Organization, 2005: 163–209.
- [232] Lozoff B, Jimenez F, Hagen J, Mollen E, Wolf AW. Poorer behavioral and developmental outcome more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000; 105: e51.
- [233] Lozoff B, Jimenez E, Walter T. Double burden of iron deficiency and low socio-economic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1108–13.
- [234] Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, Lozoff B, Wasserman GA, Pollitt E, Carter JA; International Child Development Steering Group. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):145-57.
- [235] Beard JL, Connor JR, Jones BC. Iron in the brain. *Nutr Rev* 1993;51: 157–70.
- [236] Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(suppl):568S–79S; discussion 580S.
- [237] Gordon N. Iron deficiency and the intellect. *Brain Dev* 2003;25:3– 8.
- [238] Stoltzfus RJ. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Summary: implications for research and programs. *J Nutr* 2001;131(suppl):697S–700S; discussion 700S–1S.
- [239] Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E, Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol* 2005;46:141–53.
- [240] Wachs TD, Pollitt E, Cueto S, Jacoby E, Creed-Kanashiro H. Relation of neonatal iron status to individual variability in neonatal temperament. *Dev Psychobiol* 2005;46:141–53.
- [241] Lozoff B. Perinatal iron deficiency and the developing brain. *Pediatr Res* 2000;48:137–9.
- [242] Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003;23:41–58.
- [243] Connor JR, Menzies SL, Burdo JR, Boyer PJ. Iron and iron management proteins in neurobiology. *Pediatr Neurol* 2001;25:118–29.
- [244] Beard JL. Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *J Nutr* 2001;131(suppl):568S–79S; discussion 580S.
- [245] Dallman PR. Biochemical basis for the manifestations of iron deficiency. *Annu Rev Nutr* 1986;6:13– 40.
- [246] Beard JL. Iron deficiency and neural development: an update. *Arch Latinoam Nutr* 1999;49(suppl):34S–9S.
- [247] Koeppen AH. A brief history of brain iron research. *J Neurol Sci* 2003;207:95–7.
- [248] Dallman PR, Refino C, Yland MJ. Sequence of development of iron deficiency in the rat. *Am J Clin Nutr* 1982;35:671–7.
- [249] Rao R, Georgieff MK. Perinatal aspects of iron metabolism. *Acta Paediatr Suppl* 2002;91:124–9.
- [250] Georgieff MK, Innis SM. Controversial nutrients that potentially affect preterm neurodevelopment: essential fatty acids and iron. *Pediatr Res* 2005;57:99R–103R.
- [251] McCann JC, Ames BN. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*. 2007 Apr;85(4):931-45.

- [252] Belman AL, Roque CT, Ancona R, Anand AK, Davis RP. Cerebral venous thrombosis in a child with iron deficiency anemia and thrombocytosis. *Stroke*. 1990;21:488–493
- [253] Swann IL, Kendra JR. Severe iron deficiency anemia and stroke. *Clin Lab Haematol*. 2000;22:221–223.
- [254] Baptist EC, Castillo SF. Cow's milk-induced iron deficiency anemia as a cause of childhood stroke. *Clin Pediatr (Phila)*. 2002;41:533–541.
- [255] Saxena K, Ranalli M, Khan N, Blanchong C, Kahwash SB. Fatal stroke in a child with severe iron deficiency anemia and multiple hereditary risk factors for thrombosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44:175–180.
- [256] Hartfield DS, Lowry NJ, Keene DL, Yager JY. Iron deficiency: a cause of stroke in infants and children. *Pediatr Neurol*. 1997; 16:50–53.
- [257] Askalan R, Laughlin S, Mayank S, et al. Chickenpox and stroke in childhood: a study of frequency and causation. *Stroke*. 2001; 32:1257–1262.
- [258] Maguire JL, deVeber G, Parkin PC. Association between iron-deficiency anemia and stroke in young children. *Pediatrics*. 2007;120(5):1053-1057.
- [259] Yager JY, Hartfield DS. Neurologic manifestations of iron deficiency in childhood. *Pediatr Neurol* 2002;27:85-92.
- [260] Boon R. Does iron have a place in the management of breath holding spells? *Arch Dis Child*. 2002;87(1):77-78.
- [261] Bruggers CS, Ware R, Altman AJ, Rourke MH, Vedanarayanan V, Chaffee S. Reversible focal neurologic deficits in severe iron deficiency anemia. *J Pediatr* 1990;117:430-2.
- [262] Parag KB, Omar MAK. Benign intracranial hypertension associated with iron deficiency anaemia. *S Afr Med J* 1983;63:981-2.
- [263] Tugal O, Jacobson R, Berezin S, et al. Recurrent benign intracranial hypertension due to iron deficiency anemia: Case report and review of the literature. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:266-70.
- [264] Forster HS. Optic disc edema due to iron deficiency. *Conn Med* 1985;49:290-2.
- [265] Pless M, Lipton SA, Ellis MH, Levine JD, Borch-Johnsen B., Oski FA. Iron deficiency in children. *N Engl J Med* 1993;329:1741-2.
- [266] Latif A, Heinz P, Cook R. Iron deficiency in autism and Asperger syndrome. *Autism* 2002;6:103-14.
- [267] Dosman C, Drmic I, Brian J, et al. Ferritin as an indicator of suspected iron deficiency in children with autism spectrum disorder: Prevalence of low serum ferritin concentration. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:1008-9.
- [268] Konofal E, Cortese S, Marchand M, Mouren MC, Arnulf I, Lecendreux M. Impact of restless legs syndrome and iron deficiency on attention-deficit/hyperactivity disorder in children. *Sleep Med*. 2007 Nov;8(7-8):711-5.
- [269] Cortese S, Lecendreux M, Dalla Bernardina B, Mouren MC, Sbarbati A, Konofal E. Attention-deficit/hyperactivity disorder, Tourette's syndrome, and restless legs syndrome: The iron hypothesis. *Med Hypotheses*. 2008;70(6):1128-32.
- [270] Hercberg S. Conséquences de la carence en fer. In : Hercberg S, EM inter, eds. *La carence en fer en nutrition humaine*. Paris : Technique et Documentation (Lavoisier), 1988 : 71-105.
- [271] Prentice AM. Iron Metabolism, Malaria, and Other Infections: What Is All the Fuss About?. *J. Nutr*. 138: 2537– 2541, 2008.

- [272] Chandra RK, Somaya AK. Impaired immunocompetence associated with iron deficiency. *J Pediatr* 1975;86:899-902.
- [273] Walter T, Olivares M, Pizarro F, et al. Iron, anemia and infection. *Nutr Rev* 55:111-124, 1997.
- [274] Golz A, Netzer A, Goldenberg D, Westerman ST, Westerman LM, Joachims HZ. The association between iron-deficiency anemia and recurrent acute otitis media. *Am J Otolaryngol*. 2001 Nov-Dec;22(6):391-4.
- [275] Oppenheimer S. Iron and its relation to immunity and infectious disease. *J Nutr*. 2001 Feb;131(2S-2):616S-633S.
- [276] Weinburg E.D. (1978) Iron and infection. *Microbiology Reviews* 42, 45-66.
- [277] Bullen JJ, Rogers HJ, Griffiths E. Role of iron in bacterial infection. *Curr Top Microbiol Immunol* 1978; 80:1-35.
- [278] Barry DMJ, Reeve AW. Increased incidence of Gramnegative neonatal sepsis with intramuscular iron administration. *Pediatrics* 1977;60:908-12.
- [279] Farmer K, Becroft DMO. Administration of parenteral iron to newborn infants. *Arch Dis Child* 1976;51: 500-1.
- [280] Saarinen UM, Siimes MA. Developmental changes in serum iron, total iron-binding capacity, and transferring saturation in infancy. *J Pediatr* 1977;91:875-7.
- [281] Kanakakorn K, Cavill I, Jacobs A. The metabolism of intravenously administered iron-dextrane. *Br J Haematol* 1973;25:637-43.
- [282] Becroft DMO, Dix MR, Farmer K. Intramuscular iron-dextrane and susceptibility of neonates to bacterial infections. *Arch Dis Child* 1977;52:778-81.
- [283] Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, Dhingra U, Kabole I, Deb S, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006;367:133-43.
- [284] Gera T, Sachdev HP. Effect of iron supplementation on incidence of infectious illness in children: systematic review. *BMJ*. 2002;325: 1142-7.
- [285] Schümann K, Etle T, Szegner B, Elsenhans B, Solomons NW. On risks and benefits of iron supplementation recommendations for iron intake revisited. *J Trace Elem Med Biol*. 2007;21(3):147-68.
- [286] Citak EC, Citak FE, Kurekci AE. Serum carnitine levels in children with iron-deficiency anemia with or without pica. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006 Jul-Aug;23(5):381-5.
- [287] Hunt JR, Zito CA, Erjavec J, Johnson LK. Severe or marginal iron deficiency affects spontaneous physical activity in rats. *Am J Clin Nutr* 1994;59:413- 8.
- [288] Glover J, Jacobs A. Activity pattern of iron-deficient rats. *BMJ* 1972;2:627 - 8.
- [289] Youdim MBH, Yehuda S, Ben-Uriah Y. Iron deficiency-induced circadian rhythm reversal of dopaminergic-mediated behaviours and thermoregulation in rats. *Eur J Pharmacol* 1981;74:295-301.
- [290] Munro N. A three year study of iron deficiency and behavior in rhesus monkeys. *Int J Biosoc Res* 1987; 9:35- 62.
- [291] Dallman PR. Iron deficiency: distinguishing the effects of anemia from muscle iron deficiency on work performance. In: Saltman P, Hegenauer J, editors. *The biochemistry and physiology of iron*. Amsterdam: Elsevier North Holland; 1982. p. 509-23.
- [292] Edgerton VR, Gardner GW, Ohira Y, Gunawardena KA, Senewiratne B. Iron deficiency anemia and its effect on worker productivity and activity patterns. *BMJ* 1979;2:1546-9.

- [293] Zhu YI, Haas JD. Altered metabolic response of iron-depleted nonanemic women during a 15-Km time trial. *J Appl Psychol* 1998;256:E401–5.
- [294] Haas JD, Brownlie T. Iron-deficiency anemia: reexamining the nature and magnitude of the public health problem. Belmont Conference: critical review of evidence that iron deficiency anemia causes reduced work capacity. *J Nutr*, vol. 131 (2S-II). Geneva: WHO; 2001. p. 676S– 90S.
- [295] Bhatia D, Seshadri S. Anemia, undernutrition and physical work capacity of young boys. *Indian Pediatr* 1987; 24:133– 9.
- [296] Harahap H, Jahari AB, Husaini M, Saco-Pollitt C, Pollitt E. Effects of an energy and micronutrient supplement on iron deficiency anemia, physical activity, and motor and mental development in undernourished children in Indonesia. *Eur J Clin Nutr* 2000;54:S114– 9.
- [297] Angulo-Kinzler RM, Peirano P, Lin E, Garrido M, Lozoff B. Motor activity in human infants with iron deficiency anemia. *Early Hum Dev* 2002;66(2):67– 79.
- [298] Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr*. 1994 May;124(5):645-54.
- [299] Beard, J. L., Haas, J. D., and Hurtado G. L. The relationship of nutritional status to oxygen transport and growth in highland Bolivian children. *Hum Biol*. 1983 Feb;55(1):151-64.
- [300] Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on physical growth in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr*. 2006 Oct;9(7):904-20.
- [301] Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;84(6):1261-76.
- [302] Majumdar I, Paul P, Talib VH, Ranga S. The effect of iron therapy on the growth of iron-replete and iron-deplete children. *J Trop Pediatr*. 2003 Apr;49(2):84-8.
- [303] Dijkhuizen MA, Winichagoon P, Wieringa FT, Wasantwisut E, Utomo B, Ninh NX, Hidayat A, Berger J. Zinc supplementation improved length growth only in anemic infants in a multi-country trial of iron and zinc supplementation in South-East Asia. *J Nutr*. 2008 Oct;138(10):1969-75.
- [304] Zimmermann MB, Muthayya S, Moretti D, Kurpad A, Hurrell RF. Iron fortification reduces blood lead levels in children in Bangalore, India. *Pediatrics* 2006; 117: 2014–21.
- [305] Yip R, Norris TN, Anderson AS. Iron on status of children with elevated blood lead concentrations. *J Pediatr* 1981;98:922 – 925.
- [306] Clark M, Royal J, Seeler R. Interaction of iron deficiency and lead and the hematologic findings in children with severe lead poisoning. *Pediatrics* 1988;81:247 –254.
- [307] Wright RO, Shannon MW, Wright RJ, Hu H. Association between iron deficiency and low-level lead poisoning in an urban primary care clinic. *Am J Public Health* 1999;89:1049 –1053.
- [308] Kwong WT, Friello P, Semba RD. Interactions between iron deficiency and lead poisoning: epidemiology and pathogenesis. *Sci Total Environ*. 2004 Sep 1;330(1-3):21-37.
- [309] Barton JC, Conrad ME, Nuby S, Harrison L. 1978. Effects of iron on the absorption and retention of lead. *J Lab Clin Med* 92(4):536–547.
- [310] Bannon ID, Portnoy ME, Olivi L, Lees PS, Culotta VC, Bressler JP. Uptake of lead and iron by divalent metal transporter 1 in yeast and mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;295:978 –984.
- [311] Mansell NJ, Jani P, Bailey CM. Plummer-Vinson syndrome – a rare presentation in a child. *J Laryngol Otol*. 1999;113:475–476.
- [312] Anthony R, Sood S, Strachan DR, Fenwick JD. A case of Plummer-Vinson syndrome in childhood. *J Pediatr Surg*. 1999;34:1570–1572.

- [313] Lopez Rodriguez MJ, Robledo Andres P, Amarilla Jimenez A, Roncero Maillo M, Lopez Lafuente A, Arroyo Carrera I. Sideropenic dysphagia in an adolescent. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:87–90.
- [314] Sari Z, Rebai M, Belloucif K. Une cause inhabituelle d'anémie ferriprive : le syndrome de Plummer-Vinson. Congrès Maghrèbin d'Hématologie. Congrès (6 : 2009 : Alger). *Revue Algérienne d'Hématologie*, 2009, N° spécial Mai, p 54.
- [315] Dillman E, et al. Effect of iron deficiency on catecholamine metabolism and body temperature regulation. In: Pollitt E, Leibel RL, eds. *Iron deficiency: brain biochemistry and behavior*. Raven Press, New York, 1982:57–63.
- [316] Martinez-Torres C, Cubeddu L, Dillmann E, Brengelmann GL, Leets I, Layrisse M, Johnson DG, Finch C. Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. *Am J Physiol* 1984;246:R380–3.
- [317] Brittenham GM, Weiss G, Brissot P, Lainé F, Guillygomarc'h A, Guyader D, Moirand R, Deugnier Y. Clinical Consequences of New Insights in the Pathophysiology of Disorders of Iron and Heme Metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2000:39-50.
- [318] Ghosh K. Non haematological effects of iron deficiency - a perspective. *Indian J Med Sci.* 2006 Jan;60(1):30-7.
- [319] Walter PB, Knutson MD, Paler-Martinez A, Lee S, Xu Y, Viteri FE, Ames BN. Iron deficiency and iron excess damage mitochondria and mitochondrial DNA in rats. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002 Feb 19;99(4):2264-9.
- [320] Henderson SA, Dallman PR, Brooks GA. Glucose turnover and oxidation are increased in the iron-deficient anemic rat. *Am J Physiol* 1986;250:E414–21.
- [321] Tarim O, Küçükerođan A, Günay U, Eralp O, Ercan I. Effects of iron deficiency anemia on hemoglobin A1c in type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Int* 1999;41:357–62.
- [322] Coban E, Ozdogan M, Timuragaoglu A. Effect of iron deficiency anemia on the levels of hemoglobin A1c in nondiabetic patients. *Acta Haematol.* 2004;112(3):126-8.
- [323] Yamagishi H, Komabayashi T. Alteration of glucose metabolism and increased fructosamine in iron-deficiency anemic rats. *Nutrition Research* 2003; 23 (11):1547–1553.
- [324] Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Ricart W. Cross-talk between iron metabolism and diabetes. *Diabetes* 2002;51:2348–54.
- [325] Gram-Hansen P, Eriksen J, Mourits-Andersen T, Olesen L. Glycosylated haemoglobin (HbA1c) in iron- and vitamin B12 deficiency. *J Intern Med* 1990;227:133–6.
- [326] Van Heyningen C, Dalton RG. Glycosylated haemoglobin in iron-deficiency anaemia. *Lancet* 1985;1:874(Letter).
- [327] Sundaram RC, Selvaraj N, Vijayan G, Bobby Z, Hamide A, Rattina Dasse N. Increased plasma malondialdehyde and fructosamine in iron deficiency anemia: effect of treatment. *Biomed Pharmacother.* 2007 Dec;61(10):682-5.
- [328] Guthrie HA, Froozani M, Sherman AR, Barron GP. Hyperlipidemia in offspring of iron-deficient rats. *J Nutr* 1974;104:1273-1278.
- [329] Amine EK, Desilets EJ, Hegsted DM. Effect of dietary fats on lipogenesis in iron deficiency anemic chicks and rats. *J Nutr* 1976;106:405-411.
- [330] Sherman AR, Guthrie HA, Wolinsky I, Zulak IM. Iron deficiency hyperlipidemia in 18-day-old rat pups: effects of milk lipids, lipoprotein lipase and triglyceride synthesis. *J Nutr* 1978;108:152-162.

- [331] Bristow-Craig HE, Strain JJ, Welch RW. Iron status, blood lipids and endogenous antioxidants in response to dietary iron level in male and female rats. *Int J Vit Nutr Res* 1994;64:324-329.
- [332] Choi JW, Kim SK, Pai SH. Changes in serum lipid concentrations during iron depletion and after iron supplementation. *Ann Clin Lab Sci*. 2001 Apr;31(2):151-6.
- [333] Meroño T, Sorroche P, Gómez Rosso LA, Casañas L, Boero LE, Arbelbide JA, Brites FD. Proatherogenic disturbances in lipoprotein profile, associated enzymes and transfer proteins in women with iron deficiency anaemia. *Clin Biochem*. 2010 Mar;43(4-5):416-23.
- [334] Hurrell RF. Bioavailability of iodine. *Eur J Clin Nutr* 1999; 51:S9-12.
- [335] Hess SY, Zimmermann MB, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF. Iron deficiency anemia reduces thyroid peroxidase activity in rats. *J Nutr* 2002; 132: 1951-1955.
- [336] Beard JL, Brigham DE, Kelly SK, Green MH. Plasma thyroid hormone kinetics are altered in iron-deficient rats. *J Nutr* 1998; 128:1401-1408.
- [337] Tang F, Wong TM, Loh TT. Effects of cold exposure or TRH on the serum TSH levels in the iron-deficient rat. *Horm Metab Res* 1988; 20: 616-619.
- [338] Dillman E, Gale C, Green W, Johnson DG, Mackler B, Finch C. Hypothermia in iron deficiency due to altered triiodothyronine metabolism. *Am J Physiol* 1980; 239: R377- R381.
- [339] Beard JL, Borel MJ, Deer J. Impaired thermoregulation and thyroid function in iron deficiency anemia. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 813-819.
- [340] Tienboon P, Unachak K. Iron deficiency anaemia and thyroid function. *Asia Pac J Clin Nutr* 2003; 12 (2): 198- 202.
- [341] Hoffbrand AV & Broitman SA (1969). Effect of chronic nutritional iron deficiency on the small intestinal disaccharidase activities of growing dogs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 130: 595-598.
- [342] Sriratanabam A. Thayer WR (1971). Small intestinal disaccharidase activities in experimental iron and protein deficiency. *American Journal of Clinical Nutrition*, 24: 411-415.
- [343] Lanzkowsky P, Karayalcin G & Miller F (1982). Disaccharidase level in iron deficient rats at birth and during the nursing and postweaning periods: Response to iron treatment. *Pediatric Research*, 16: 318-323.
- [344] Fernandes MI, Galvão LC, Bortolozzi MF, Oliveira WP, Zucoloto S, Bianchi ML. Disaccharidase levels in normal epithelium of the small intestine of rats with iron-deficiency anemia. *Braz J Med Biol Res*. 1997 Jul;30(7):849-54.
- [345] Naiman JL, Oski FA, Diamond LK, Vawter GF, and Schwachman H: The gastrointestinal effects of iron deficiency anemia, *Pediatrics* 1964; 33:83.
- [346] Ghosh S, Daga S, Kasthuri D, Misra RC, and Chuttani HK: Gastrointestinal function in iron deficiency states in children, *Am J Dis Child* 1972; 123:14.
- [347] Mehta BC, Singh SK. D-xylose absorption in iron deficiency; effect of iron therapy. *IRCS Med Sci* 1985;13:394-5.
- [348] Hercberg S. Les indicateurs du statut en fer. In : Hercberg S, EM inter, eds. *La carence en fer en nutrition humaine*. Paris : Technique et Documentation (Lavoisier), 1988 : 71-105.
- [349] Galan P, Hercberg S. Les enquêtes alimentaires : utilisation dans études épidémiologiques à visée nutritionnelle. In: Papoz L, Hercberg S, Dupin H, ed. *Nutrition et santé publique : approche épidémiologique et politique de prévention*. Paris: Techniques et documentation-Lavoisier, 1985: 155-175.

- [350] Gibson RS, Ferguson EL. Evaluating nutrient intakes. In : Gibson RS, Ferguson EL, EM inter, eds. An interactive 24-hour recall for assessing the adequacy of iron and zinc intakes in developing countries. Washington, D. C : ILSI PRESS, 1999 : 137-141.
- [351] Zimmermann MB. Methods to assess iron and iodine status. *Br J Nutr.* 2008 Jun;99 Suppl 3:S2-9.
- [352] Addison, G.M., Beamish, M.R., Hales, C.N. et al. (1972) An immunoradiometric assay for ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Journal of Clinical Pathology*, 25, 326-9.
- [353] Cook JD. Diagnosis and management of iron-deficiency anaemia. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005;18: 319-332.
- [354] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S, Pedersen BK & Ganz T (2004) IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest* 113, 1271-1276.
- [355] Michaelsen KF, Weaver L, Branca F, Robertson A. Control of iron deficiency. In: Feeding and Nutrition of Infants and Young Children. Guidelines for the WHO European Region. Copenhagen: WHO; 2000.
- [356] M. Worwood. The laboratory assessment of iron status an update. *Clinica Chimica Acta* 259 (1997) 3-23.
- [357] Rettmer RL, Carlson TH, Origenes ML, Jack RM, Labbe RF. Zinc protoporphyrin/heme ratio for diagnosis of preanemic iron deficiency. *Pediatrics* 1999; 104:e37.
- [358] Siegel RM, LaGrone DH. The use of zinc protoporphyrin in screening young children for iron deficiency. *Clin Pediatr* 1994;33:473- 9.
- [359] Baillie FJ, Morrison AE, Fergus I. Soluble transferrin receptor: a discriminating assay for iron deficiency. *Clin Lab Haematol* 2003; 25: 353-57.
- [360] Cook JD, Flowers CH, Skikne BS. The quantitative assessment of body iron. *Blood* 2003;101(9): 3359-64.
- [361] Pfeiffer CM, Cook JD, Mei Z, Cogswell ME, Looker AC & Lacher DA. Evaluation of an automated soluble transferrin receptor (sTfR) assay on the Roche Hitachi analyzer and its comparison to two ELISA assays. *Clin Chim Acta* 2007; 382: 112-116.
- [362] Ooi CL, Lepage N, Nieuwenhuys E, Sharma AP, Filler G. Pediatric reference intervals for soluble transferrin receptor and transferrin receptor-ferritin index. *World J Pediatr.* 2009 May;5(2):122-6.
- [363] Cazzola M, Mercuriali F, Brugnara C. Use of recombinant human erythropoietin outside the setting of uremia. *Blood.* 1997;89:4248-4267.
- [364] Brugnara C, Zurakowski D, DiCanzio J, Boyd T (1999) Reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in children. *J Am Med Assoc Pediatr* 281:2225-2230.
- [365] Bakr A.F, Sarette G. Measurement of reticulocyte hemoglobin content to diagnose iron deficiency in Saudi children. *Eur J Pediatr* (2006) 165: 442-445.
- [366] Stoffman N, Brugnara C, Woods ER. An algorithm using reticulocyte hemoglobin content (CHr) measurement in screening adolescents for iron deficiency. *Journal of Adolescent Health* 36 (2005) 529.e1-529.e6.
- [367] Bhaskaram P, Balakrishna N, Radhakrishna K. V , Krishnaswamy K. Validation of hemoglobin estimation using hemocue. *Indian Journal of Pediatrics.* *Indian J Pediatr* 2003; 70 (1) : 25-28.

- [368] Domellöf M, Lönnerdal B, Dewey KG, Cohen RJ, Rivera LL, Hernell O. Sex Differences in Iron Status During Infancy. *Pediatrics*. 2002 Sep;110(3):545-52.
- [369] Dallman PR, Barr GD, Allen CM, Shinefield HR. Hemoglobin concentration in white, black, and Oriental children: is there a need for separate criteria in screening for anemia? *Am J Clin Nutr*. 1978 Mar;31(3):377-80.
- [370] Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002; 48, 1066–1076.
- [371] Thompson WG, Meola T, Lipkin M, Freedman ML. Red cell distribution width, mean corpuscular volume, and transferrin saturation in the diagnosis of iron deficiency. *Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 2128-30.
- [372] Bessman JD, McClure S. Detection of iron deficiency anemia. *JAMA* 1991; 266: 1649 p.
- [373] Wright CM, Kelly J, Trail A, Parkinson KN, Summerfield G. The diagnosis of borderline iron deficiency: results of a therapeutic trial. *Arch Dis Child* 2004; 89: 1028–1031.
- [374] Beghetti M, Mermillod B, Halperin DS. Blue sclerae: a sign of iron deficiency anemia in children? *Pediatrics*. 1993 Jun;91(6):1195-6.
- [375] Will AM. Disorders of iron metabolism: iron deficiency, iron overload and the sideroblastic anemias. In: Arceci RJ, Hann IM, Smith OP, ed. *Pediatric Hematology* (3rd ed). Malden, MA: Blackwell Publishing Ltd, 2006:79-104.
- [376] Chalco JP, Huicho L, Alamo C, Carreazo NY, Bada CA. Accuracy of clinical pallor in the diagnosis of anaemia in children: a meta-analysis. *BMC Pediatr*. 2005 Dec 8;5:46.
- [377] WHO -Iron deficiency: indicators for assessment and strategies for prevention. Document WHO/NUT/ 96.12, Geneva, 1997, 29 p.
- [378] Life Sciences Research Office. Assessment of the iron nutrition status of the U.S. population based on data collected in the second national health and nutrition survey, 1976–1980. Federation of American Societies for Experimental Biology; Bethesda: 1984.
- [379] Gunter EW, Lewis BL, Koncikowski SM. Laboratory methods used for the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III), 1988–1994. In: CD-ROM 6-0178, NHANES III Reference Manuals and Reports. Hyattsville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, CDC, 1996..
- [380] Domellöf M, Dewey KG, Lönnerdal B, Hernell O. The diagnostic criteria for iron deficiency in infants should be reevaluated. *J Nutr* 2002;132:3680–3686.
- [381] WHO/UNICEF/ICCIDD (2001) Iron Deficiency Anemia: Assessment, Prevention and Control. Geneva: World Health Organisation, WHO/NHD/013.
- [382] Chaparro CM. Setting the stage for child health and development: prevention of iron deficiency in early infancy. *J Nutr*. 2008;138:2529–33.
- [383] Chanarin I, Rotman D. Further observations on the relation between iron and folate status in pregnancy. *British Medical Journal*, 1971, 2:81-84
- [384] Fogelholm M, Suominen M, Rita H. Effects of low-dose iron supplementation in women with low serum ferritin concentration. *Eur J Clin Nutr*, 1994, 48:753-756.
- [385] Dewey KG, Chaparro CM. Session 4: Mineral metabolism and body composition Iron status of breast-fed infants. *Proc Nutr Soc*. 2007; 66:412–22.
- [386] Hutton EK, Hassan ES. Late vs. early clamping of the umbilical cord in full-term neonates: systematic review and meta-analysis of controlled trials. *JAMA*. 2007;297:1241–52.

- [387] Chaparro CM, Neufeld LM, Tena Alavez G, Eguia-Liz Cedillo R, Dewey KG. Effect of timing of umbilical cord clamping on iron status in Mexican infants: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367: 1997–2004.
- [388] Cohen AR. Choosing the Best Strategy to Prevent Childhood Iron Deficiency. *JAMA* 1999; 281: 2247-2248.
- [389] Oski FA, Landaw SA. Inhibition of iron absorption from human milk by baby food. *Am J Dis Child*. 1980;134:459–60.
- [390] Sadowitz PD, Oski FA. Iron status and infant feeding practices in an urban ambulatory center. *Pediatrics* 1983;72:33-6.
- [391] Tunnessen WW Jr, Oski FA. Consequences of starting whole cow milk at 6 months of age. *J Pediatr* 1987;111(6 pt 1):813-6.
- [392] Dallman PR, Siimes MA, Stekel A. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980;33:86- 118.
- [393] Booth IW, Aukett MA. Iron deficiency anaemia in infancy and early childhood. *Arch Dis Child* 1997; 76:549-54.
- [394] Childs F, Aukett A, Darbyshire P, Ilett S, Livera L. Dietary education and iron deficiency anaemia in the inner city. *Arch Dis Child*. 1997 February; 76(2): 144–147.
- [395] Viteri F. Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutr. Rev.* 1997; 55 : 195-208.
- [396] Ciomartan T, Nanu R, Iorgulescu D, Moldovanu F, Papa S, Palicari G. Iron supplement trial in Romania. In *Proceedings of Iron Interventions For Child Survival*. Ed. Nestel. OMNI/USAID, Wash DC, P 89-98, 1996.
- [397] Viteri F. Iron deficiency in children: new possibilities for its control. *International Child Health*, 1995, 6:49-62.
- [398] Schultink W, Gross R, Gliwitzki M, Karyadi D, Matulesi P. Effect of daily vs twice weekly iron supplementation in Indonesian preschool children with low iron status. *Am J Clin Nutr*. 1995 Jan;61(1):111-5.
- [399] Jacobs P, Wormald LA, Gregory MC. Absorption of iron polymaltose and ferrous sulphate in rats and humans. *S Afr Med J*. 1979;55:1065–1072.
- [400] Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431-8.
- [401] World Health Organization. Conclusions and recommendations of the WHO Consultation on prevention and control of iron deficiency in infants and young children in malaria endemic areas. *Food Nutr Bull*. 2007 Dec;28(4 Suppl):S621-7.
- [402] Carter JY, Loolpait MP, Lema OE, Tome JL, Nagelkerke NJ, Watkins WM. Reduction of the efficacy of antifolate antimalarial therapy by folic acid supplementation. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 73: 166–70.
- [403] Franz AR, Mihatsch WA, Sander S, Kron M, Pohlandt F, et al. Prospective randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1301 grams. *Pediatrics* 2000;106:700e6.
- [404] Baker RD, Greer FR; The Committee on Nutrition. Diagnosis and Prevention of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Infants and Young Children (0-3 Years of Age). *Pediatrics*. 2010 Nov;126(5):1040-1050..
- [405] Baltussen R, Knai C, Sharan M. Iron fortification and iron supplementation are cost-effective interventions to reduce iron deficiency in four subregions of the world. *J Nutr* 2004; 134: 2678–84.

- [406] WHO and FAO. Food fortification: basic principles. In: Guidelines on Food Fortification with Micronutrients. Eds. Allen L, de Benoist B, Dary O, Hurrell R, ed. WHO Press, Geneva, 2006: 24-35.
- [407] Laxminarayan R, Mills AJ, Breman JG, et al. Advancement of global health: key messages from the Disease Control Priorities Project. *Lancet* 2006; 367: 1193-208.
- [408] Aguenau H. La malnutrition invisible ou la « faim cachée » au Maroc et les stratégies de lutte. *Biomatec Echo* 2007; 5(2):158-164.
- [409] Yip R, Ramakrishnan U. Experiences and challenges in developing countries. *J Nutr* 2002; 132: 827S-830S.
- [410] N. Martinez-Navarrete, M.M. Camacho, J. Martinez-Lahuertab, J. Martinez-Monzo, P. Fitoa. Iron deficiency and iron fortified foods - a review. *Food Research International* 35 (2002) 225-231
- [411] Hurrell R.F. Types of food fortificants. Non elemental sources. In: Clydesdale F.M., Wiemer K.L. - Iron fortification of foods ». Academic Press ed., New York, 1985, pp 39-53.
- [412] Bothwell T, Macphail P. Prevention of iron deficiency by food fortification. In: Fomons J, Zlotkin S. Nutritional anemias. Raven Press ed., New York, 1992, pp 183-192.
- [413] Barrett F, Ranum P. Wheat and blended cereal foods. In: Clydesdale FM, Wiemer KL (eds.) Iron Fortification of Foods. Orlando, FL: Academic Press, 1985.
- [414] Hurrell R. Iron. In Hurrell R (ed.) The Mineral Fortification of Foods. Leatherhead, Surrey, UK: Leatherhead International Ltd, 1999, pp. 54-93.
- [415] Hertrampf E. Iron fortification in the Americas. *Nutr Rev* 2002; 60: S22-S25.
- [416] Garby L, Areekul S. Iron supplementation in Thai fish-sauce. *Ann Trop Med Parasitol* 1974; 68: 467-476.
- [417] Thuy PV, Berger J, Davidsson L et al. Regular consumption of NaFeEDTA fortified fish sauce improves iron status and reduces the prevalence of anemia in anemic Vietnamese women. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 284-290.
- [418] Viteri FE, Garcia-Ibanez R & Torun B. Sodium iron NaFeEDTA as an iron fortification compound in Central America. Absorption studies. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 961-971.
- [419] Ballot DE, MacPhail AP, Bothwell TH et al. Fortification of curry powder with NaFe(111)EDTA in an iron-deficient population: report of a controlled iron-fortification trial. *Am J Clin Nutr* 1989; 49: 162-169.
- [420] Huo J, Sun J, Miao H et al. Therapeutic effects of NaFeEDTA-fortified soy sauce in anaemic children in China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2002; 11: 123-127.
- [421] International Nutritional Anemia Consultative Group - Iron EDTA for food fortification. The Nutrition Foundation, Washington, 1993, 54 p.
- [422] Zimmermann MB, Zeder C, Chaouki N et al. Dual fortification of salt with iodine and microencapsulated iron: a randomized, double-blind, controlled trial in Moroccan schoolchildren. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 425-432.
- [423] Singhal A, Morley R, Abbott R, Fairweather-Tait S, Stephenson T, Lucas A. Clinical safety of iron-fortified formulas. *Pediatrics*. 2000 Mar;105(3):E38.
- [424] Directive 2006/141/CE de la Commission du 22 décembre 2006 concernant les préparations pour nourrissons et les préparations de suite et modifiant la directive 1999/21/CE. JO de l'Union Européenne. L401/11- 20 du 30.12.2006.
- [425] American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Iron fortification of infant formulas. *Pediatrics*. 1999 Jul;104(1 Pt 1):119-23.

- [426] Walter T, Pino P, Pizarro F, Lozoff B. Prevention of iron-deficiency anemia: comparison of high- and low-iron formulas in term healthy infants after six months of life. *J Pediatr*. 1998 Apr;132(4):635-40.
- [427] Lozoff B, Castillo M, Smith J B. Poorer developmental outcome at 10 years with 12 mg/L iron-fortified formula in infancy" PAS Meeting 2008; Abstract 5340.2. <http://www.medpagetoday.com/MeetingCoverage/PAS/tb/9334>
- [428] Fomon S. Infant feeding in the 20th century: formula and beikost. *J Nutr* 2001; 131: 409S-420S.
- [429] CDC. Iron Deficiency in United States, 1999-2000. Morbidity and Mortality Weekly Report 2002; 897-899.
- [430] Hertrampf E, Olivares M, Pizzaro F, Walter T. Impact of iron fortified milk in infants: evaluation of effectiveness. Why iron is important and what to do about it: a new perspective. Report of the International Nutritional Anemia Consultative Group Symposium. Hanoi, Vietnam: INACG, 2001:49.
- [431] Directive 2006/125/CE de la Commission du du 5 décembre 2006 concernant les préparations à base de céréales et les aliments pour bébés destinés aux nourrissons et aux enfants en bas âge. L 339/23 du 6.12.2006.
- [432] Campeotto F. La place des laits de croissance dans l'alimentation du nourrisson et du petit enfant. *J Pédiatr Puériculture* 2003 ; 16 : 216-217.
- [433] Zimmermann MB, Hurrell RF. Improving iron, zinc and vitamin A nutrition through plant biotechnology. *Curr Opin Biotechnol* 2002; 13: 142-45.
- [434] Lonnerdal B. Genetically modified plants for improved trace element nutrition. *J Nutr* 2003; 133 (suppl 1): 1490S-93S.
- [435] Goto F, Yoshihara T, Shigemoto N, Toki S, Takaiwa F. Iron fortification of rice seeds by the soybean ferritin gene. *Nature Biotech* 1999; 17: 282-86.
- [436] Lucca P, Hurrell R, Potrykus I. Genetic engineering approaches to improve the bioavailability and the level of iron in rice grains. *Theor Appl Genet* 2001; 102: 392-97.
- [437] Samuelson AI, Martin RC, Mok DW, Mok MC. Expression of the yeast FRE genes in transgenic tobacco. *J Plant Physiol* 1998; 118: 51-58.
- [438] Briend A, Solomons NW. The evolving applications of spreads as a FOODlet for improving the diets of infants and young children. *Food Nutr Bull* 2003; 24: S34-S38.
- [439] Nestel P, Briend A, de Benoist B et al. Complementary food supplements to achieve micronutrient adequacy for infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 316-328.
- [440] Davidsson L. Approaches to improve iron bioavailability from complementary foods. *J Nutr* 2003; 133: 1560S-1562S.
- [441] Schauer C, Zlotkin S. Home fortification with micronutrient sprinkles-a new approach for the prevention and treatment of nutritional anemias. *Paediatr Chil Health* 2003; 8:87-90.
- [442] Zlotkin S, Antwi KY, Schauer C, Yeung G. Use of microencapsulated iron(II) fumarate sprinkles to prevent recurrence of anaemia in infants and young children at high risk. *Bull World Health Organ* 2003; 81:108-15.
- [443] Zlotkin S, Arthur P, Schauer C, Antwi KY, Yeung G, Piekarz A. Home-fortification with iron and zinc sprinkles or iron sprinkles alone successfully treats anemia in infants and young children. *J Nutr* 2003; 133:1075-80.

- [444] Zlotkin S, Christofides A, Schauer C, Asante KP, Owusu-Agyei S. Home fortification using sprinkles containing 12.5 mg of iron successfully treats anemia in Ghanaian infants and young children. *FASEB J* 2004; 343.2.
- [445] Trowbridge F, Martorell R. Summary and recommendations. Supplement: Forging Effective Strategies to Combat Iron Deficiency. *J Nutr* 2002;132:875S-879S.
- [446] World Health Organisation. Report of a Technical Consultation on IMCI Training Approaches and Pre-service IMCI. World Health Organisation; 2007.
- [447] S. Diouf, I. Diagne, C. Moreira, S.Y.H. Signate, O. Faye, O. Ndiaye, A. Sylla, I. Diallo, D. Thiam, B. Diop, I. Thiam, I. Gaye, M. Sarr, M. Fall. Traitement intégré de la carence en fer, de l'avitaminose A et des parasitoses intestinales : impact sur la croissance des enfants sénégalais. *Arch Pédiatr* 2002 ; 9 : 101-2.
- [448] Sherriff A, Emond A, Bell J, Golding J, and the ALSPAC Study Team. Should infants be screened for anaemia? A prospective study investigating the relation between haemoglobin at 8, 12, and 18 months and development at 18 months. *Arch Dis Child*. 2001 June; 84(6): 480-485.
- [449] Kohli-Kumar M. Screening for Anemia in Children: AAP Recommendations-A Critique *Pediatrics*. 2001;108(3): p. e56.
- [450] U. S. Preventive Services Task Force. Screening for presence of deficiency, toxicity, and disease. *Nutr Clin Care*. 2003;6(3):120-122.
- [451] Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep*. 1998;47(RR-3):1-29.
- [452] Bogen DL, Duggan AK, Dover GJ, Wilson MH. Screening for iron deficiency anemia by dietary history in a high-risk population. *Pediatrics*. 2000;105(6):1254-1259.
- [453] Biondich PG, Downs SM, Carroll AE, et al. Shortcomings in infant iron deficiency screening methods. *Pediatrics*. 2006;117(2):290-294.
- [454] Tenenbein M. Unit-dose packaging of iron supplements and reduction of iron poisoning in young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2005;159(6):557-560.
- [455] Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. *Arzneimittelforschung*. 2007;57(6A):431-8.
- [456] Dommergues JP. Anémie ferriprive chez le jeune enfant. *Médecine & enfance* 2007; 27: 17-20.
- [457] Riczker AS, Echanique ME. Ferroterapia durante la ninez y adolescencia. *Rev Ecuat Pediat (Quito)* 2006; 7: 17-28.
- [458] Yip R, Dallman PR. Iron. In: Ziegler EE, Filer LJ, eds. *Present Knowledge in Nutrition*. 7th ed. Washington D.C.: ILSI Press; 1997:294-311.
- [459] Ohls RK, Christensen RD. Iron-Deficiency Anemia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jonson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics* 17th ed. Philadelphia(PA): Elsevier Science; 2004:1614-1616.
- [460] Russo CL, Glader BE. hematological disorders. In: McAnarney ER, Kreipe RE, Orr DP, et al. *Textbook of Adolescent Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 423-449.
- [461] Michaud L, Guimber D, Mention K, Neuville S, Froger H, Gottrand F, Turck D. Tolerance and efficacy of intravenous iron saccharate for iron deficiency anemia in children and adolescents receiving long-term parenteral nutrition. *Clin Nutr*. 2002 Oct;21(5):403-7.
- [462] Muñoz M, Breyman C, García-Erce JA, Gómez-Ramírez S, Comin J, Bisbe E. Efficacy and safety of intravenous iron therapy as an alternative/adjunct to allogeneic blood transfusion. *Vox Sang*. 2008 Apr;94(3):172-83.

- [463] Strauss RG. Red Blood Cell Transfusions in the Neonate, Infant, Child, and Adolescent. In: Hillyer CD, Strauss RG, Luban NLC, eds. *Handbook of Pediatric Transfusion Medicine*. San Diego (Ca): Elsevier Academic Press; 2004:131-135.
- [464] Wall CR, Grant CC, Taua N, Wilson C, Thompson JM. Milk versus medicine for the treatment of iron deficiency anaemia in hospitalised infants. *Arch Dis Child*. 2005 Oct;90(10):1033-8.
- [465] Christofides A, Asante KP, Schauer C, Sharieff W, Owusu-Agyei S, Zlotkin S. Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial. *Matern Child Nutr*. 2006 Jul;2(3):169-80.
- [466] ASPEWIT. Association pour la sauvegarde et la promotion de l'environnement de la wilaya de Tlemcen ATLAS de l'environnement de la wilaya Tlemcen, Ed. aspewit 2008, Tlemcen, 240 pp.
- [467] International Nutritional Anemia Consultative Group. INACG Symposium, Durban South Africa. Washington, DC: ILSI Research Foundation; 2000.
- [468] Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, Deregnier RA. Iron status at 9 months of infants with low iron stores at birth. *J Pediatr*. 2002 Sep;141(3):405-9.
- [469] United Nations Children's Fund (UNICEF)., 1986, *How to Weigh and Measure Children: Assessing the Nutritional Status of Young Children in Household Surveys*. New York: United Nations Department of Technical Co-operation for Development and Statistical Office, UNICEF.
- [470] National Center for Health Statistics / National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (2000). CDC growths charts. Disponible sur : <http://www.cdc.gov/growthcharts>.
- [471] WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight for-age, weight-for-length, weight for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
- [472] Paul AA, Black AE, Evans J, Cole TJ & Whitehead RG (1988): Breastmilk intake and growth in infants from two to ten months. *J. Hum. Nutr. Diet*. 1, 437-450.
- [473] Emmett P, North K, Noble S. Types of drinks consumed by infants at 4 and 8 months of age: a descriptive study. The ALSPAC Study Team. *Public Health Nutr*. 2000 Jun;3(2):211-7.
- [474] Noble S, Emmett P; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Food and nutrient intake in a cohort of 8-month-old infants in the south-west of England in 1993. *Eur J Clin Nutr*. 2001 Aug;55(8):698-707.
- [475] El Moumni K. Composition nutritionnelle des préparations. In : *Aliments et préparations typiques de la population marocaine*, El Moumni K, ed. Bruxelles : CIRIHA, 2008, 144-151p.
- [476] Dewey KG, Finley DA, Lönnerdal B. Breast milk volume and composition during late lactation (7-20 months). *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1984 Nov;3(5):713-20.
- [477] De Lauzon B, Volatier JL, Martin A. A Monte Carlo simulation to validate the EAR cut-point method for assessing the prevalence of nutrient inadequacy at the population level. *Public Health Nutr*. 2004 Oct;7(7):893-900.
- [478] Suominen P, Virtanen A, Lehtonen-Veromaa M, Heinonen OJ, Salmi TT, Alanen M, Möttönen T, Rajamäki A, Irjala K. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor in children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem*. 2001 May;47(5):935-7.
- [479] Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious, bacterial infection. *Pediatrics*. 2001;108(6): 1275-1279.
- [480] Food and Nutrition Board, Institute of Medicine (2000). *Dietary Reference Intakes for vitamin C, vitamin E, selenium, and carotenoids*. Washington, DC: National Academy Press.

- [481] Horst CH, Obermann-De Boer GL, Kromhout D. Validity of the 24-hour recall method in infancy: the Leiden Pre-school Children Study. *Int J Epidemiol.* 1988;17(1):217-221.
- [482] Fisher JO, Butte NF, Mendoza PM, et al. Overestimation of infant and toddler energy intake by 24-h recall compared with weighed food records. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(2): 407- 415.
- [483] Pasricha SR, Black J, Muthayya S, Shet A, Bhat V, Nagaraj S, Prashanth NS, Sudarshan H, Biggs BA, Shet AS. Determinants of anemia among young children in rural India. *Pediatrics.* 2010 Jul;126(1):e140-9.
- [484] Thorpe SJ, Heath A, Sharp G, Cook J, Ellis R, Worwood M. A WHO reference reagent for the Serum Transferrin Receptor (sTfR): international collaborative study to evaluate a recombinant soluble transferrin receptor preparation. *Clin Chem Lab Med.* 2010 Jun;48(6):815-20.
- [485] Suominen P, Virtanen A, Lehtonen-Veromaa M, Heinonen OJ, Salmi TT, Alanen M, Möttönen T, Rajamäki A, Irjala K. Regression-based reference limits for serum transferrin receptor in children 6 months to 16 years of age. *Clin Chem.* 2001 May;47(5):935-7.
- [486] Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, Bresson JL, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Lafeber HL, Michaelsen KF, Micheli JL, Rigo J, Szajewska H, Weaver LT: Iron metabolism and requirements in early childhood: do we know enough? A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002, 34(4):337-345.
- [487] Sherriff A, Emond A, Hawkins N, Golding J: Haemoglobin and ferritin concentrations in children aged 12 and 18 months. ALSPAC Children in Focus Study Team. *Arch Dis Child* 1999, 80(2):153-157.
- [488] Choi YS, Reid T. Anemia and red cell distribution width at the 12-month well-baby examination. *South Med J* 1998; 91:4 372-4.,
- [489] Romero Artaza J, Carbia CD, Ceballo MF, Diaz NB. Red cell distribution width (RDW): Its use in the characterization of microcytic and hypochromic anemias. *Medicina (b Aires)* 1999; 59(1): 17-22.
- [490] Van Zeben D, Bieger R, Van Wermeskerken RK, Castel A, Hermans J. Evaluation of microcytosis using serum ferritin and red blood cell distribution width. *Eur J Haematol* 1990; 54: 106-109.
- [491] Aulakh R, Sohi I, Singh T, Kakkar N. Red cell distribution width (RDW) in the diagnosis of iron deficiency with microcytic hypochromic anemia. *Indian J Pediatr.* 2009 Mar;76(3):265-8.
- [492] Oudah-Bedidi Z. La baisse de la fécondité en Algérie : transition de développement ou transition de crise ? Thèse de Doctorat de l'institut d'études politiques de Paris, Mai 2004.p 602.
- [493] Bedrouni M. Régionalisation des Objectifs du millénaire pour le développement : quelques repères d'évaluation de la santé infantile en Algérie. *Cahiers Santé.* 2009; 19(3):149-57.
- [494] ONS. 2008. Emploi et chômage (au Quatrième Trimestre 2008). Office National des Statistiques. Alger. 7 pp. (disponible à [http://www.ons.dz/IMG/pdf/EMPLOI\\_ET\\_CHOMAGE\\_au\\_Quatrieme\\_Trimestre\\_2008\\_.pdf](http://www.ons.dz/IMG/pdf/EMPLOI_ET_CHOMAGE_au_Quatrieme_Trimestre_2008_.pdf)).
- [495] CNES. PNUD (2008). Rapport National sur le développement humain, Algérie 2007. Conseil National Economique et Social, Programme des Nations Unies pour le Développement. Alger. 101 pp.
- [496] ONS (2007), Enquête emploi auprès des ménages (2006), Données statistiques n°463, Office National des Statistiques, Alger 2007.
- [497] Moulessehoul S, Demmouche A, Chafi Y, Benali M. Impact de la supplémentation en fer chez des femmes enceintes suivies au centre de Protection maternelle et infantile de Sidi Bel Abbès (Ouest algérien). *Cahiers d'études et de recherches francophones / Santé.* 2004 Jan-Mar;14(1):21-9.

- [498] Mdaghri Alaoui I, El Menchawy L, Chabraoui N, Lamdouar-Bouazaaoui N. Évaluation du statut en fer des mères supplémentées pendant la grossesse et du retentissement sur leur enfant. *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, 97, 1, 67-74.
- [499] Habib F, Alabdin EH, Alenazy M, Nooh R. Compliance to iron supplementation during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2009 Aug;29(6):487-92.
- [500] DSSB/INNTA/UNICEF (2002). Anémie en Tunisie : causes et mesures d'intervention. Direction des Soins de Santé de Base, Institut National de Nutrition et de Technologie Alimentaire, Fonds des Nations Unies pour l'Enfance. Tunis 136. pp. (disponible à <http://www.unicef.org/tn/medias/anemie%20en%20Tunisie.pdf>).
- [501] Khambalia AZ, O'Connor DL, Macarthur C, Dupuis A, Zlotkin SH. Periconceptional iron supplementation does not reduce anemia or improve iron status among pregnant women in rural Bangladesh. *Am J Clin Nutr*. 2009 Nov;90(5):1295-302.
- [502] Sanghvi TG, Harvey PW, Wainwright E. Maternal iron-folic acid supplementation programs: evidence of impact and implementation. *Food Nutr Bull*. 2010 Jun;31(2 Suppl):S100-7.
- [503] Nordeng H, Eskild A, Nesheim BI, Aursnes I, Jacobsen G. Guidelines for iron supplementation in pregnancy: compliance among 431 parous Scandinavian women. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003 Jun;59(2):163-8.
- [504] Bollag U, Bollag-Albrecht E. Tuberculin reaction and the extent of the vaccination scar following BCG vaccination in newborn infants. *Schweiz Med Wochenschr*. 1988;118:1001-3.
- [505] Sedaghatian MR, Shana'a IA. Evaluation of BCG at birth in the United Arab Emirates. *Tubercle*. 1990;71:177-180.
- [506] Mallol J, Girardi G, Quezada A, Montenegro C, Espinoza P. Tuberculin reaction in healthy infants vaccinated with BCG at birth. *Rev Chil Pediatr*. 1990;61:252-257.
- [507] Rani SH, Vijayalakshni V, Sunil K, Lakshmi KA, Suman LG, Murthy KJ. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination. *Indian Pediatr*. 1998;35:123-127.
- [508] Floyd S, Ponnighaus JM, Bliss L, Warndorff DK, Kasunga A, Mogha P, Fine PE. BCG scars in northern Malawi: sensitivity and repeatability of scar reading, and factors affecting scar size. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2000 Dec;4(12):1133-42.
- [509] Santiago EM, Lawson E, Gillenwater K, Kalangi S, Lescano AG, Du Quella G, Cummings K, Cabrera L, Torres C, Gilman RH. A prospective study of bacillus Calmette-Guérin scar formation and tuberculin skin test reactivity in infants in Lima, Peru. *Pediatrics*. 2003 Oct;112(4):e298.
- [510] FAO. 2005. Division de l'Alimentation et de la Nutrition. Profil Nutritionnel de l'Algérie. Par Mekhancha-Dahel, C.C. Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture. Rome.
- [511] OMS (2010). Statistiques sanitaires mondiales 2010. Organisation mondiale de la santé. Genève, 2010. (disponible à [www.who.int/entity/whosis/whostat/FR\\_WHS10\\_Full.pdf](http://www.who.int/entity/whosis/whostat/FR_WHS10_Full.pdf)).
- [512] Marriott BM, Campbell L, Hirsch E, Wilson D. Preliminary data from demographic and health surveys on infant feeding in 20 developing countries. *J Nutr*. 2007 Feb;137(2):518S-523S.
- [513] Hadler MC, Colugnati FA, Sigulem DM. Risks of anemia in infants according to dietary iron density and weight gain rate. *Prev Med*. 2004 Oct;39(4):713-21.
- [514] Fein SB, Grummer-Strawn LM, Raju TN. Infant feeding and care practices in the United States: results from the Infant Feeding Practices Study II. *Pediatrics*. 2008 Oct;122 Suppl 2:S25-77.
- [515] Ponza M, Devaney B, Ziegler P, Reidy K, Squatrito C. Nutrient intakes and food choices of infants and toddlers participating in WIC. *J Am Diet Assoc*. 2004 Jan;104(1 Suppl 1):s71-9.
- [516] Report of the Expert Consultation on the Optimal Duration of Exclusive Breastfeeding. Geneva: World Health Organization; 2001. Report No.: WHO/NHD/01.09, WHO/FCH/CAH/01.24.

Accessible à : [http://www.who.int/nutrition/publications/optimal\\_duration\\_of\\_exc\\_bfeeding\\_report\\_eng.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/optimal_duration_of_exc_bfeeding_report_eng.pdf).

[517] Agostoni C, Decsi T, Fewtrell M, et al. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:99–110..

[518] Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121: 183–91.

[519] Belabed chalgoum N, Abdelkafi Koubaa A, Dahmen H, Kochbati A. *La tunisie Medicale* - 2009 ; Vol 87 ( n°011 ) : 786-790.

[520] Schiess S, Grote V, Scaglioni S, Luque V, Martin F, Stolarczyk A, Vecchi F, Koletzko B; European Childhood Obesity Project. Introduction of complementary feeding in 5 European countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010 Jan;50(1):92-8.

[521] Rebhan B, Kohlhuber M, Schwegler U, Koletzko BV, Fromme H. Infant feeding practices and associated factors through the first 9 months of life in Bavaria, Germany. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009 Oct;49(4):467-73..

[522] Health Canada. Nutrition for Healthy Term Infants - Statement of the Joint Working Group: Canadian Paediatric Society, Dietitians of Canada and Health Canada [monograph on the internet]. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services; 2005. Accessible sur: [http://www.hc-sc.gc.ca/fnan/pubs/infant\\_nourrisson/nut\\_infant\\_nourrisson\\_term\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/fnan/pubs/infant_nourrisson/nut_infant_nourrisson_term_e.html).

[523] Le Heuzey MF, Turberg-Romain C, Lelièvre B. Comportement alimentaire des nourrissons et jeunes enfants de 0 à 36 mois : comparaison des habitudes des mères. *Arch Pediatr*. 2007 Nov;14(11):1379-88.

[524] Rovillé-Sausse F, Amor H, Baali A, Ouzennou N, Vercauteren M, Prado-Martinez C, Boudjada Z, Khaldi F. Comportements alimentaires de l'enfant maghrébin de 0 à 18 mois au Maghreb et dans trois pays d'immigration. *Antropo*. 2002, 3, 1-9. Accessible sur: [www.didac.ehu.es/antropo](http://www.didac.ehu.es/antropo).

[525] Thimou A, Mdaghri Alaoui A, El Harim El Mdouar L, Lamdouar Bouazzaoui N. La diversification alimentaire: d'après une enquête menée au Centre de Néonatalogie du CHU de Rabat. *Médecine du Maghreb*. 2001(86) : 21-25.

[526] El-Ati J, Mokni R, Béji C., Alouane L, Oueslati A, Maire B. Le retard de croissance chez les enfants tunisiens d'âge préscolaire : analyse des causes probables et interprétation de son évolution au cours des 25 dernières années. *Options Méditerranéennes, Sér. B / n°41*, 2002. p. 51-70.

[527] Jacks B, Sall M. Le fer et le zinc dans la nutrition des enfants au Mali. *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, 97, 5, 353-365.

[528] Osório MM, Lira PI, Ashworth A. Factors associated with Hb concentration in children aged 6-59 months in the State of Pernambuco, Brazil. *Br J Nutr*. 2004 Feb;91(2):307-15.

[529] Fox MK, Pac S, Devaney B, Jankowski L. Feeding infants and toddlers study: What foods are infants and toddlers eating? *J Am Diet Assoc*. 2004;104:s22–30.

[530] Friel JK, Isaak CA, Hanning R, Miller A. Complementary Food Consumption of Canadian Infants. *The Open Nutrition Journal*, 2009, 3, 11-16.

[531] Devaney B, Ziegler P, Pac S, Karwe V, Barr SI. Nutrient intakes of infants and toddlers. *J Am Diet Assoc*. 2004 Jan;104(1 Suppl 1):s14-21.

[532] Fantino M, Gourmet E. Apports nutritionnels en France en 2005 chez les enfants non allaités âgés de moins de 36 mois. *Arch Pediatr*. 2008 Apr;15(4):446-55.

- [533] Kyttälä P, Erkkola M, Kronberg-Kippilä C, Tapanainen H, Veijola R, Simell O, Knip M, Virtanen SM. Food consumption and nutrient intake in Finnish 1-6-year-old children. *Public Health Nutr.* 2010 Jun;13(6A):947-56.
- [534] Sette S, Le Donne C, Piccinelli R, Arcella D, Turrini A, Leclercq C; On Behalf of the INRAN-SCAI 2005–06 Study Group. The third Italian National Food Consumption Survey, INRAN-SCAI 2005-06 - Part 1: Nutrient intakes in Italy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Jul 29. [Epub ahead of print].
- [535] Conn JA, Davies MJ, Walker RB, Moore VM. Food and nutrient intakes of 9-month-old infants in Adelaide, Australia. *Public Health Nutr.* 2009 Dec;12(12):2448-56.
- [536] Fox MK, Reidy K, Novak T, Ziegler P. Sources of energy and nutrients in the diets of infants and toddlers. *J Am Diet Assoc.* 2006 Jan;106(1 Suppl 1):S28-42.
- [537] Soh P, Ferguson EL, McKenzie JE, Skeaff S, Parnell W, Gibson RS. Dietary intakes of 6-24-month-old urban South Island New Zealand children in relation to biochemical iron status. *Public Health Nutr.* 2002 Apr;5(2):339-46.
- [538] Wall CR, Brunt DR, Grant CC. Ethnic variance in iron status: is it related to dietary intake? *Public Health Nutr.* 2009 Sep;12(9):1413-21.
- [539] Castro TG, Baraldi LG, Muniz PT, Cardoso MA. Dietary practices and nutritional status of 0-24-month-old children from Brazilian Amazonia. *Public Health Nutr.* 2009 Dec;12(12):2335-42.
- [540] Fairweather-Tait SJ, Powers HJ, Minski MJ, Whitehead J and Downes R. Riboflavin deficiency and iron absorption in adult Gambian men *Ann Nutr Metab.* 1992;36(1):34-40.
- [541] Powers HJ. Riboflavin-iron interactions with particular emphasis on the gastrointestinal tract. *Proc Nutr Soc.* 1995; 54: 509-517.
- [542] Rohner F, Zimmermann MB, Wegmueller R, Tschannen AB, Hurrell RF. Mild riboflavin deficiency is highly prevalent in school-age children but does not increase risk for anaemia in Côte d'Ivoire. *Br J Nutr.* 2007 May;97(5):970-6.
- [543] Duque X, Flores-Hernández S, Flores-Huerta S, Méndez-Ramírez I, Muñoz S, Turnbull B, Martínez-Andrade G, Ramos RI, González-Unzaga M, Mendoza ME, Martínez H. Prevalence of anemia and deficiency of iron, folic acid, and zinc in children younger than 2 years of age who use the health services provided by the Mexican Social Security Institute. *BMC Public Health.* 2007 Nov 30;7:345.
- [544] Massen Z. Prévalence des troubles dus à la carence en vitamine A chez les enfants âgés de 12 à 59 mois dans l'ouest algérien. Thèse de Doctorat es sciences médicales, Tlemcen, 2007.
- [545] Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC: National Academy Press; 1997.
- [546] Domellöf M. Iron requirements, absorption and metabolism in infancy and childhood. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2007 May;10(3):329-35.
- [547] Skinner JD, Carruth BR, Houck KS, Coletta F, Cotter R, Ott D, et al. Longitudinal study of nutrient and food intakes of infants aged 2 to 24 months. *J. Am. Diet. Assoc.* 1997; 97:496–504.
- [548] Cowin I, Emmett P; ALSPAC Study Team. Diet in a group of 18-month-old children in South West England, and comparison with the results of a national survey. *J Hum Nutr Diet.* 2007 Jun;20(3):254-67.
- [549] Duggan MB, Steel G, Harbottle L, Noble C. Iron status, energy intake and nutritional status of health young Asian children. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1386-1389.
- [550] Arija V, Salas J, Fernandez Ballart J, Marti Henneberg C. Iron deficiency risk in children: discrepancy between dietary and biochemical assessments. *Int J Vitam Nutr Res* 1990; 60: 150-155.

- [551] Wham C. Dietary iron intake and iron status of young children. *Asia Pacific J. Clin. Nutr.* 1996; 5: 196–200.
- [552] Hercberg S, Papoz L, Galan P, Guery MF, Farnier MA, Rossignol C. Iron status and dietary pattern in young children. *Nutr. Rep. Intern.* 1987; 35: 307–15.
- [553] Preziosi P, Hercberg S, Galan P, Devanlay M, Cherouvrier F, Dupin H. Iron status of a healthy French population: factors determining biochemical markers. *Ann Nutr Metab.* 1994;38(4):192-202.
- [554] UNICEF/UNU/WHO Consultation: Iron deficiency anaemia: Assessment, prevention and control. A guide for programme managers. World Health Organization; 2001:38.
- [555] Hollowell JG, van Assendelft OW, Gunter EW, Lewis BG, Najjar M, Pfeiffer C, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: Hematological and iron-related analytes. Reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988-94. In *Vital Health Stat 11 Hyattsville, Maryland, National Center for Health Statistics*; 2005:136.
- [556] Hernell O, Lönnerdal B: Is iron deficiency in infants and young children common in Scandinavia and is there a need for enforced primary prevention? *Acta Paediatr* 2004, 93(8):1024-1026.
- [557] Bouguerra L, Mongalgi MA. Erreurs nutritionnelles et déficit en micronutriments. *Bull Soc Pathol Exot*, 2004, 97, 1, 70.
- [558] Kilbride J, Baker TG, Parapia LA, Khoury SA. Incidence of iron-deficiency anaemia in infants in a prospective study in Jordan. *Eur J Haematol.* 2000 Apr;64(4):231-6..
- [559] Moussalem M. Carence martiale chez le nourrisson et l'enfant. *Revue médicale libanaise.* 1999 ; 11(1) :12-16.
- [560] Keikhaei B, Zandian K, Ghasemi A, Tabibi R. Iron-deficiency anemia among children in southwest Iran. *Food Nutr Bull.* 2007 Dec;28(4):406-11.
- [561] Cunningham L, Blanco A, Rodríguez S, Ascencio M. Prevalencia de anemia, deficiencia de hierro y folatos en niños menores de siete años. Costa Rica, 1996. *Arch Latinoam Nutr.* 2001 Mar;51(1):37-43.
- [562] O'Donnell AM, Carmuega ES, Durán P. Preventing iron deficiency in infants and preschool children in Argentina. *Nutr Rev.* 1997 Jun;55(6):189-94.
- [563] Hadler MC, Juliano Y, Sigulem DM. Anemia in infancy: etiology and prevalence. *J Pediatr (Rio J).* 2002 Jul-Aug;78(4):321-6.
- [564] Olney DK, Pollitt E, Kariger PK, Khalfan SS, Ali NS, Tielsch JM, Sazawal S, Black R, Mast D, Allen LH, Stoltzfus RJ. Young Zanzibari children with iron deficiency, iron deficiency anemia, stunting, or malaria have lower motor activity scores and spend less time in locomotion. *J Nutr.* 2007 Dec;137(12):2756-62.
- [565] Siegel EH, Stoltzfus RJ, Khatry SK, Leclercq SC, Katz J, Tielsch JM. Epidemiology of anemia among 4- to 17-month-old children living in south central Nepal. *Eur J Clin Nutr.* 2006 Feb;60(2):228-35.
- [566] Grant CC, Wall CR, Brunt D, Crengle S, Scragg R. Population prevalence and risk factors for iron deficiency in Auckland, New Zealand. *J Paediatr Child Health.* 2007 Jul-Aug;43(7-8):532-8..
- [567] Antunes H, Costa-Pereira A, Cunha I, Raposo T, Garcia M, Beirão I. Prevalence of iron-deficiency anemia according to infant nutrition regime. *Acta Med Port.* 2002 May-Jun;15(3):193-7..
- [568] Tympa-Psirropoulou E, Vagenas C, Dafni O, Matala A, Skopouli F. Environmental risk factors for iron deficiency anemia in children 12-24 months old in the area of Thessalia in Greece. *Hippokratia.* 2008;12(4):240-50.

- [569] Dura Trave T, Diaz Velaz L. Prevalencia de la deficiencia de hierro en lactantes sanos de 12 meses de edad. *An Esp Pediatr* 2002; 57: 209-214.
- [570] Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey. Available at: [www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nhanes.htm). Accessed September 29, 2008.
- [571] Sherry B, Mei Z, Yip R. Continuation of the decline in prevalence of anemia in low income infants and children in five states. *Pediatrics*. 2001;107(4):677- 682.
- [572] Cusick SE, Mei Z, Freedman DS, et al. Unexplained decline in the prevalence of anemia among US children and women between 1988 -1994 and 1999 -2002. *Am J Clin Nutr*. 2008;88:1611-1617.
- [573] Dommergues J.P., Breton M.P., Ducot B. et al. : «Carence en fer chez le nourrisson. Etude des facteurs de risque », *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1984 ; 41 : 623-7. ; Rossignol C. : « Table ronde sur les anémies de l'enfant », *Entretiens de Bichat, Expansion Scientifique Française, Paris*, 1996 ; p. 313-8.
- [574] Daly A, MacDonald A, Aukett A, et al. Prevention of anaemia in inner city toddlers by an iron supplemented cows' milk formula. *Arch Dis Child* 1996; 75:9-16.
- [575] Dube K, Schwartz J, Mueller MJ, Kalhoff H, Kersting M. Iron intake and iron status in breastfed infants during the first year of life. *Clin Nutr*. 2010 Jun 1. [Epub ahead of print].
- [576] Siimes MA, Salmenpera L, Perheentupa J. Exclusive breast-feeding for 9 months: risk of iron deficiency. *J Pediatr* 1984; 104:196-9.
- [577] Kim SK, Cheong WS, Jun YH, Choi JW, Son BK. Red blood cell indices and iron status according to feeding practices in infants and young children. *Acta Paediatr* 1996; 85:139-44.
- [578] Domellof M, Cohen RJ, Dewey KG, et al. Iron supplementation of breast-fed Honduran and Swedish infants from 4 to 9 months of age. *J Pediatr* 2001; 138:679-87. Comment in: *J Pediatr* 2002; 141:146-7.
- [579] Daly A, MacDonald A, Aukett A, et al. Prevention of anaemia in inner city toddlers by an iron supplemented cows' milk formula. *Arch Dis Child* 1996; 75:9-16.
- [580] Fomon SJ. Bioavailability of supplemental iron in commercially prepared dry infant cereals. *J Pediatr* 1987;110:660-61.
- [581] Walter T, Dallman PR, Pizarro F, et al. Effectiveness of iron-fortified infant cereal in prevention of iron-deficiency anaemia. *Pediatrics* 1993;91:976-82.
- [582] Lind T, Lönnerdal B, Persson LA, Stenlund H, Tennefors C, Hernell O. Effects of weaning cereals with different phytate contents on hemoglobin, iron stores, and serum zinc: a randomized intervention in infants from 6 to 12 mo of age. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):168-75.
- [583] Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM. Iron status of breastfed infants is improved equally by medicinal iron and iron-fortified cereal. *Am J Clin Nutr*. 2009 Jul;90(1):76-87.
- [584] Engelmann MDM, Davidsson L, Sandstrom B, Walczyk T, Hurrell RF, Michaelsen KF. The influence of meat on nonheme iron absorption in infants. *Pediatr. Res*. 1998; 43: 768-73..
- [585] Mira M, Alperstein G, Karr M, et al. Haem iron intake in 12-36 month old children depleted in iron: case-control study. *BMJ* 1996; 312:881-3.
- [586] Engelmann MDM, Sandstrom B, Michaelsen KF. Meat intake and iron status in late infancy: an intervention study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;26:26- 33.
- [587] Temme EH, Van Hoydonck PG. Tea consumption and iron status. *Eur J Clin Nutr*. 2002 May;56(5):379-86. Review.

- [588] Milman N., Bergholt T., Eriksen L. et al. : « Iron prophylaxis during pregnancy - How much iron is needed ? A randomized dose-response study of 20-80 mg ferrous iron daily in pregnant women », *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2005 ; 84 : 238-47..
- [589] Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson CL. Prevalence of iron deficiency in the United States. *J. Am. Med. Assoc.* 1997; 277: 973-6.
- [590] Grant GA. Prevalence of iron deficiency in rural pre-school children in Northern Ireland. *Br. J. Gen. Pract.* 1990; 40: 112-13.
- [591] Dommergues J.P., Breton M.P., Ducot B. et al. : «Carence en fer chez le nourrisson. Etude des facteurs de risque », *Arch. Fr. Pédiatr.*, 1984 ; 41 : 623-7.
- [592] Wharf SG, Fox TE, Fairweather-Tait SJ, Cook JD. Factors affecting iron stores in infants 4 –18 mo of age. *Eur J Clin Nutr* 1997;51: 504–9.
- [593] Thorsdottir I, Gunnarsson BS, Atladottir H, Michaelsen KF & Palsson G. Iron status at 12 months of age - effects of body size, growth and diet in a population with high birth weight. *Eur. J. Clin. Nutr* 2003; 57, 505–513.
- [594] Morton RE, Nysenbaum A, Price K. Iron status in the first year of life. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:707–12.
- [595] Brotanek JM, Gosz J, Weitzman M, Flores G. Iron deficiency in early childhood in the United States: risk factors and racial/ethnic disparities. *Pediatrics*. 2007 Sep;120(3):568-75.
- [596] Anon. Iron fortification of infant formulas. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. *Pediatrics* 1999;104:119–23.
- [597] Rapetti MC, Donato H, de Galvagni A, et al. Correction of iron deficiency with an iron-fortified fluid whole cow's milk in children: results of a pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:192–6.
- [598] Iost C, Name JJ, Jeppsen RB, et al. Repleting hemoglobin in iron deficiency anemia in young children through liquid milk fortification with bioavailable iron amino acid chelate. *J Am Coll Nutr* 1998;17:187–94.
- [599] Heird WC, Ziegler P, Reidy K, Briefel R. Current electrolyte intakes of infants and toddlers. *J Am Diet Assoc.* 2006 Jan;106(1 Suppl 1):S43-51.
- [600] Nolan K, Schell LM, Stark AD, Gómez MI. Longitudinal study of energy and nutrient intakes for infants from low-income, urban families. *Public Health Nutr.* 2002 Jun;5(3):405-12.
- [601] Deheeger M, Rolland-Cachera MF, Péquignot F, Labadie MD, Rossignol C. L'alimentation des enfants de 10 mois. Quels problèmes? Quelles solutions? *Arch Fr Pédiatr* 1988 ; 45 ; 635-9.
- [602] Heath AL, Tuttle CR, Simons MS, Cleghorn CL, Parnell WR. Longitudinal study of diet and iron deficiency anaemia in infants during the first two years of life. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2002;11(4):251-7.
- [603] Kim YN, Cho YO, Driskell JA. Anthropometric indices and selected nutrient intakes of young children in Kwangju, Korea. *Nutr Res Pract.* 2008 Fall;2(3):178-83.
- [604] Hotz C, Gibson RS. Complementary feeding practices and dietary intakes from complementary foods amongst weanlings in rural Malawi. *Eur J Clin Nutr.* 2001 Oct;55(10):841-9.

# ANNEXES

---

**ANNEXE 1 : ETUDES CONTROLEES EN DOUBLE AVEUGLE DE LA SUPPLEMENTATION EN FER (ET EN AUTRES MICRONUTRIMENTS) DANS LES PAYS EN VOIE DE DEVELOPPEMENT.**

Pays / Année / Auteurs	Echantillon	Supplémentation	Critères de jugement	Bénéfices de la supplémentation en fer	Commentaires
Zanzibar/ 2004/ Stoltzfus RJ et al.	Forta prévalence de la malnutrition et de l'anémie. Age : 6-59 mois. n = 614 (à l'inclusion). n = 538 (à la fin de l'étude).	10 mg/kg/d de fer vs placebo, associé à un traitement antihelminthique trimestriel vs placebo. Durée : 12 mois.	Rapport des parents sur les étapes importantes du développement moteur et de du langage.	Amélioration dans l'acquisition du langage (0,8 points sur une échelle de 20). Amélioration du développement moteur chez les nourrissons les plus anémiques (1,1 points sur une échelle de 18).	Tranche d'âge trop large et critère de jugement peu précis.
Chili/ 2003/ Lozoff B et al.	Nourrissons nés à terme, en bonne santé, correctement nourris, âgés de 6 mois, n=1796 à l'inclusion et n=1657 à la fin de l'étude. A la fin de la 1 <sup>ère</sup> année les sujets allaités par l'une des formules enrichies en fer (faiblement ou fortement) qui avaient un statut martial similaire ont été combinés (n=1123) et comparés à des sujets non supplémentés en fer (n=534).	3 traitements quotidiens : dans la 1 <sup>ère</sup> année de l'étude, formules infantiles fortament (12 mg) ou faiblement (2-3 mg) enrichies en fer à raison d'au moins un biberon/jour. A la dernière année de l'étude une formule fortament enrichie ou une préparation infantile non enrichie en fer (Lait de vache + vitamines), à raison d'au moins un biberon/jour, les nourrissons allaités au sein ont reçus des vitamines avec ou sans Fer (15 mg/jour). Durée : 6 mos	Index de développement mental (MDI), de développement psychomoteur (PDI) et échelle d'évaluation de comportement (BRS) de Bayley, Fagan à 12 mois, âge du rampeement.	Périodes de regard plus courtes au Fagan, rampea plutôt. Meilleurs affect et interaction sociale ; suit les objets quand on les renverse devant lui ; il résiste et ne veut pas lâcher les jouets ou les objets-test, moins de tremulation. Taille de l'effet 0,32 DS pour les émotions sociales.	Ce n'était pas une étude en double aveugle, du fait de changements opérés au cours de l'étude.
Bangladesh/ 2004/ Black MM et al.	Forta prévalence de la malnutrition et de l'anémie. 6 mois à l'inclusion, n=346 et n=221 à la fin de l'étude.	5 traitements hebdomadaires : Fer (20 mg), Zinc (10 mg), Fer +Zinc, multi-micronutriments ou riboflavine (placebo). Durée : 6 mois.	Bailey MDI, PDI, BRS à 12 mois.	Moins de chute du PDI avec Fer +Zinc, multi-micronutriments vs riboflavine ; taille de l'effet 0,35 DS et 0,39 DS. Meilleure orientation et interaction sociale (Fer, Zinc ou Fer +Zinc vs riboflavine) ; taille de l'effet 0,30-0,41 DS. Elevation du PDI (Fer vs placebo. Taille de l'effet 0,27 SD.	effet du fer intrinsèquement le plus clair sur l'orientation et l'interaction du nourrisson.
Indonésie/ 2003/ Lind T et al.	Forta prévalence de la malnutrition et de l'anémie. Age < 6 mois à l'inclusion (n=680) et n=655 à la fin de l'étude.	4 traitements (quotidiens) : fer (10 mg), Zinc (10 mg), Fer +Zinc, placebo. Durée : 6 mois.	Bailey MDI, PDI, BRS à 12 mois.	Elevation du PDI (Fer vs placebo. Taille de l'effet 0,27 SD.	
Inde/ 2002/ Black MM et al.	Forta prévalence de la malnutrition et de l'anémie. Nourrissons nés à terme, de petits poids de naissance. Inclus à la naissance, suivis pendant 15 mois, n=439	4 traitements (quotidiens), débutés à l'âge de 1 mois : mixture de micronutriments contenant du fer ; mixture de micronutriments sans Zinc, riboflavine + Zinc ; ou riboflavine seulement (placebo). Durée : 8 mos.	Bailey MDI, PDI, BRS à 15 mois.	Elevation du PDI (Mixture de micronutriments contenant du fer avec ou sans Zinc vs riboflavine avec ou sans Zinc. Taille de l'effet 0,30 DS. Meilleur développement moteur et meilleure sociabilité.	Effets présumés dus au fer, puisque les autres micronutriments n'ont jamais été associés au développement et au comportement, ou les 2, à la bis

---

## ANNEXE 2 : FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

---

Centre hospitalo-universitaire de Tlemcen  
Service de pédiatrie

Projet de recherche : « Prévalence et facteurs de risque de la carence martiale chez les nourrissons de la commune de Tlemcen ».  
*Dr. Smahi M.C., Service de pédiatrie CHU Tlemcen*

### **Consentement éclairé des parents -**

(art. 168/2 de la loi 90-17 du 31-07-90- J.O. du 15-08-90)

La carence en fer représente chez les nourrissons la cause d'anémie la plus fréquente. Elle peut également - et avant même l'apparition des signes cliniques d'anémie - influencer négativement sur son développement psychomoteur.

Pour connaître l'ampleur de ce problème de santé chez les nourrissons de notre commune, un travail est entrepris dans le service.

Il s'agit de dépister par un examen physique et un prélèvement biologique la carence en fer et l'anémie qui peut en résulter, et de rechercher par un questionnaire pré établi les facteurs de risque nutritionnels et socio-économiques.

Ceci permettra en outre de traiter votre enfant s'il est anémique (et ou déficient en fer), et de le suivre régulièrement sur le plan clinique et éventuellement biologique.

Votre accord et votre collaboration sont donc souhaités pour la réalisation de ce travail.

Votre adhésion à ce travail est tout à fait libre. En cas de refus, on ne vous demandera pas les motifs et vous continuerez à bénéficier des prestations de notre service, selon les modalités habituelles.

Date :

Signature :

### ANNEXE 3 : QUESTIONNAIRE

---

#### A. Critères d'inclusion

- Nourrisson (filles ou garçon) âgés de 9 mois révolus. (1. oui, 2. Non)
- Naissance à terme ( $\geq 37$  semaines d'âge gestationnel). (1. oui, 2. Non)
- Nourrisson né dans la commune de Tlemcen. (1. oui, 2. Non)
- Parents habitant la commune de Tlemcen depuis au moins 6 mois. (1. oui, 2. Non)
- Singleton. (1. oui, 2. Non)
- Poids de naissance  $\geq 2500$  grammes. (1. oui, 2. Non)

**Si réponse 1 à tous les items du paragraphe A, passez au paragraphe B, si non le nourrisson est déclaré inéligible.**

#### ◆ Critères d'exclusion

- Antécédents de transfusion. (1. oui, 2. Non)
- Supplémentation martiale médicamenteuse. (1. oui, 2. Non)
- Antécédent d'intervention chirurgicale majeure. (1. oui, 2. Non)
- Notion d'infection récente (dans les 15 jours précédents l'enquête). (1. oui, 2. Non)
- Antécédents familiaux connus d'hémoglobinopathie. (1. oui, 2. Non)
- Notion de diarrhée chronique. (1. oui, 2. Non)

**Si réponse 1 à tous les items du paragraphe A et réponse 2 à tous les items du paragraphe B, le nourrisson est déclaré éligible**

Questionnaire Numéro    1. Date de l'interview (J/M/A)       Heure de l'interview (H/Mn)    

2. Nom de l'enfant : ..... Prénoms : .....

3. Age gestationnel (semaines)  4. Date de naissance de l'enfant (jour/mois/année)      

5. Lieu de naissance (commune) .....

6. Sexe de l'enfant (1. Masculin, 2. Féminin) 7. Adresse :  
.....8. Téléphone: Fixe           Mobile        9. Date de naissance de la mère \*      \* à défaut âge (en années)  10. Profession de la mère : (1. Sans profession, 2. «Chômeuse», 3. Travaille actuellement) 

Si réponse 3, précisez la profession .....

11. Statut matrimonial de la mère : (1. Mariée, 2. Divorcée, 3. Fille mère) 12. Niveau d'instruction de la mère : (1. Illettrée, 2. Primaire, 3. Moyen, 4. Secondaire, 5. Universitaire) 13. Type d'Habitat : (1. Bidonville, 2. Maison traditionnelle, 3. appartement, 4. App. Standing, 5. Villa, 6. sans abri) 14. Régime d'Habitation : (1. Locataire, 2. Propriétaire, 3. Squatteur, 4. Autre) 15. Possédez vous une Voiture : (1. Oui, 2. Non) 16. Nombre de personnes vivant sous le même toit :  17. Nombre total d'enfants dans la famille :  18. Nombre d'enfants d'âge ≤ 59 mois 19. Date de naissance du père \*      \* à défaut âge (en années)  20. Profession du père : (1. Chômeur, 2. Travaille actuellement) 

Si réponse 2, précisez la profession .....

21. Niveau d'instruction du père : (1. Illettrée, 2. Primaire, 3. Moyen, 4. Secondaire, 5. Universitaire)

22. Notion de Tabagisme chez le père : (1. oui, 2. Non)

23. Revenu mensuel de la famille (en dinars algériens)

24. Contraception maternelle (1. oui, 2. Non)

25. Intervalle inter gènesique\* (en mois)

\* entre le dernier et l'avant dernier geste

26. Gestité

27. Parité

28. Avortements

29. Supplémentation en fer pendant la grossesse (1. oui, 2. Non)

Si réponse1, préciser quand ? (1. oui, 2. Non) 1<sup>er</sup> trimestre  2<sup>ème</sup> trimestre  3<sup>ème</sup> trimestre

30. Lieu d'accouchement : [1. Hôpital, 2. Clinique, 3. Domicile, 4. Cabinet (sage femme, obstétricien)]

31. Mode d'accouchement : (1. Voie basse, 2. Césarienne)

32. Score d'APGAR : à 1 mn  à 5 mn  à 10 mn

33. Fièvre chez l'enfant, dans les quinze derniers jours : (1. oui, 2. Non)

34. Toux chez l'enfant dans les quinze derniers jours : (1. oui, 2. Non)

36. Diarrhée aiguë (< 7 jours) chez l'enfant dans les quinze derniers jours : (1. oui, 2. Non)

37. Diarrhée persistante : (diarrhée >15 jours dans les trois derniers mois) : (1. oui, 2. Non)

38. Diarrhée chronique : (diarrhée >28 jours dans les trois derniers mois) : (1. oui, 2. Non)

39. Apport médicamenteux en fer : (1. oui, 2. Non)

40. Maladie chronique ou terrain particulier (cardiopathie, hémolyse chronique, maladie cœliaque, insuffisance rénale chronique, etc.) (1. oui, 2. Non)

si oui laquelle ?.....

41. Notion de Tabagisme Passif : (1. oui, 2. Non)

42. Peau et phanères (1. conjonctives normales; 2. conjonctives décolorées, peau normale ; 3. pâleur cutanée)

43. Vaccination BCG: (1. Oui, 2. Non)

Si réponse1, préciser si la cicatrice vaccinale est (1. Présente, 2. Absente)

44. Vaccin anti-hépatite B (HBV): (1. Oui, 2. Non) HBV<sup>1</sup>  HBV<sup>2</sup>  HBV<sup>3</sup>

45. DTCoq: (1. Oui, 2. Non) DTC<sup>1</sup>  DTC<sup>2</sup>  DTC<sup>3</sup>

46. Vaccin Polio oral : (1. Oui, 2. Non) Pol<sup>1</sup>  Pol<sup>2</sup>  Pol<sup>3</sup>  Pol<sup>4</sup>

47. Vaccin anti-rougeoleux : (1. Oui, 2. Non)

48. Vitamine D: (1. Oui, 2. Non) Vit D<sup>1</sup>  Vit D<sup>2</sup>

49. Splénomégalie : (1. oui, 2. non)

50. Géophagie : (1. oui, 2. non)

51. poids de naissance :  kilogrammes  grammes

52. poids actuel:  kilogrammes  grammes

53. Taille actuelle:  centimètres

54. Périmètre crânien actuel:  centimètres

55. Nom et prénoms du tuteur (père ou mère) .....

56. Nom et prénoms de l'enquêteur : .....

### Enquête alimentaire

57. Allaitement maternel à la naissance : (1. oui, 2. Non)

58. Durée de l'allaitement maternel (en mois) :

59. Fréquence des tétées au lait maternel (si actuellement sous lait maternel)

1. une fois par jour, 2. deux fois par jour ; 3. trois fois par jour ; 4. 4-5 fois par jour ; 5. six fois et plus par jour

60. Lait artificiel déjà introduit (1. oui, 2. Non)

si oui depuis quel âge (en mois) :

61. Formule infantile 1<sup>ier</sup> âge: (1. oui, 2. Non)

si oui quel marque ..... et jusqu'à quel âge (en mois) :

62. Formule infantile 2<sup>ième</sup> âge: (1. oui, 2. Non)

si oui quel marque ..... et jusqu'à quel âge (en mois) :

63. Lait de vache nature: (1. oui, 2. Non)

oui depuis quel âge (en mois) :

64. Lait de chèvre: (1. oui, 2. Non)

si oui depuis quel âge (en mois) :

65. Lait pasteurisé, UHT complet ou demi écrémé/ en poudre (exp: Lahda): (1. oui, 2. Non)

oui depuis quel âge (en mois) :

66. Age du début de la diversification alimentaire (aliment solide ou semi solide) (en mois) :

67. Le premier aliment solide ou semi solide introduit était

[1. céréales infantiles; 2. viande, poulet ou poisson; 3. légumes ; 4. dérivés lactés (fromage, petit suisse, yaourt); 5. Autres]

Si réponse 5, précisez le type d'aliment .....

68. Céréales infantiles déjà introduites (1. oui, 2. Non)

si oui depuis quel âge (en mois) :

69. Protéines animales (viande, poulet ou poisson) déjà introduites (1. oui, 2. Non)

si oui depuis quel âge (en mois) :

70. Jus de fruits déjà introduits (1. oui, 2. Non)

si oui depuis quel âge (en mois) :

71. Dérivés lactés (fromage, petit suisse, yaourt) déjà introduits (1. oui, 2. Non)

si oui depuis quel âge (en mois) :

72. Eau déjà introduite (1. oui, 2. Non)

si oui depuis quel âge (en mois) :

73. L'Eau Consommée est elle ? (1. Municipale, 2. Minérale, 3.Source, 4. Puits)

74. L'Eau Consommée est elle d'abord stockée? (1. oui, 2. Non)

si oui l'ustensile de stockage est-il en (1. Métal, 2. Plastique, 3.Argile, 4.Verre)

75. Eau du Robinet pour la Cuisson (et ou de la préparation des biberons) ? (1. oui, 2. Non)

<b>Fréquence de la consommation de certains aliments</b>
--

Aliments	Fréquence de la consommation	Raison de non consommation
76. Viande ou foie (de mouton, et ou de veau, et ou de poulet), et ou poisson		
77. Œuf* *Précisez si jaune, blanc, ou les deux		
78. Céréales infantiles		
79. Autres céréales préparation maison (riz, crème de maïs...)		
80. Pain		
81. Dérivés lactés (fromage, petit suisse, yaourt)		
82. Fruit frais ou jus de fruit		
83. Thé		
84. Tisanes		
85. Cacao (chocolat au lait)		

**Fréquence de la consommation**

- 1) ≤ 1 jour /semaine
- 2) 2 - 3 jours /semaine
- 3) 4 – 5 jours /semaine
- 4) 6- 7 jours /semaine

**Raison de non Consommation**

- 1) Non disponible
- 2) Trop coûteux
- 3) Ne l'aime pas
- 4) Trop jeune pour
- 5) Mauvais pour l'enfant
- 6) Ne connaît pas



## ANNEXE 4 : FICHE INDIVIDUELLE DE SUIVI

Nom :		Prénom :		
Date d'enrôlement : / /		Date du début du traitement : / /		
Poids à l'enrôlement :				
Dose totale de la solution de fer en ml* :				
	<b>J 15</b>	<b>J 30</b>	<b>J 45</b>	<b>J 90</b>
<b>Compliance</b>				
<b>Totale</b>				
<b>Incorrecte/Irrégulière</b>				
<b>Arrêt du traitement</b>				
<b>Effets secondaires</b>				
<b>Nausées</b>				
<b>Vomissements</b>				
<b>Coloration noire des selles</b>				
<b>Diarrhée</b>				
<b>Constipation</b>				
<b>Coloration des dents</b>				
<b>Autres</b>				
<b>Infections intercurrentes **</b>				
<b>Gastro-entérites</b>				
<b>Rhinopharyngites</b>				
<b>Otite</b>				
<b>Broncho-pneumopathies</b>				
<b>Autres</b>				
<b>Acquisition psychomotrice</b>				
<b>Examen physique</b>				
<b>Poids</b>				
<b>Conjonctives***</b>				
<b>Phanères***</b>				
<b>Peau***</b>				
<b>Anomalies à l'ex physique</b>				

**ANNEXE 5 : AUTORISATION DU DIRECTEUR DU SECTEUR SANITAIRE DE TLEMCCEN.**

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID  
FACULTE DE MEDECINE



جامعة أبو بكر بلقايد  
كلية الطب

Dr SMAHI Mohammed Chems-eddine  
Chef d'unité de néonatalogie  
Service de pédiatrie  
EHS Mère-Enfant de Tlemcen

Tlemcen, le 04 Aout 2007

**Demande d'autorisation de mener une enquête épidémiologique au secteur sanitaire de Tlemcen**

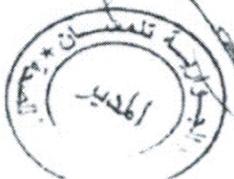
A Monsieur le Directeur du Secteur Sanitaire de Tlemcen,  
Monsieur le Directeur,

J'ai l'honneur de solliciter de votre bienveillance de bien vouloir m'autoriser à effectuer une enquête épidémiologique au sein de votre secteur sanitaire.

Cette enquête entre dans le cadre d'un projet de recherche ANDRS intitulé «Prévalence et facteurs de risque de la carence martiale chez les nourrissons de la commune de Tlemcen».

Ci-joint à ma demande le design de l'étude, et le formulaire de consentement éclairé des parents.

Vous remerciant à l'avance, je vous prie d'agréer monsieur le directeur, l'assurance de mes respectueux sentiments.

  
  
بن شعووع ميلود

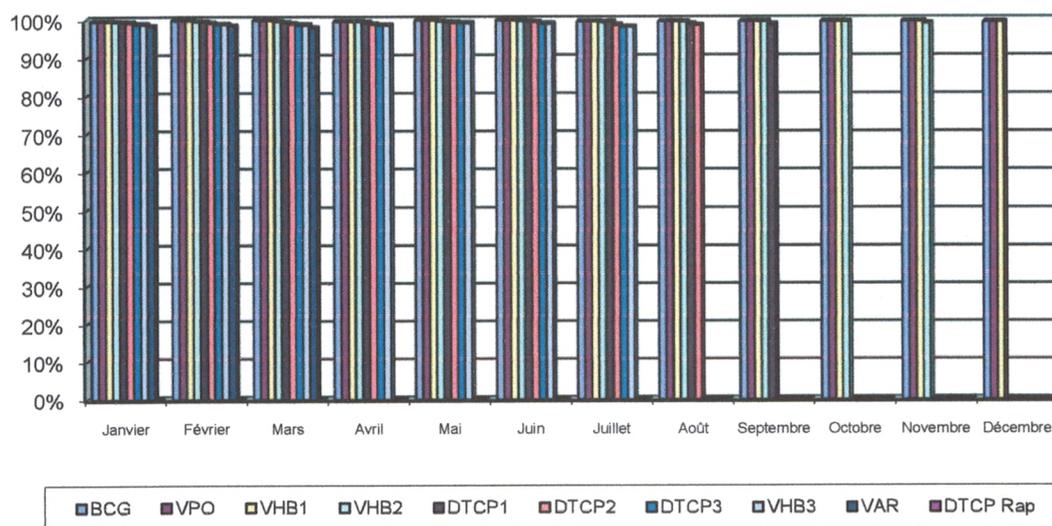
Dr M.C. SMAHI



---

**ANNEXE 6 : EVALUATION DE LA COUVERTURE VACCINALE AU NIVEAU DE L'EPSP DE TLEMCCEN AU 4<sup>IE</sup>ME TRIMESTRE 2008.**

---



Représentation graphique de la couverture vaccinale du PEV au niveau de l'EPSP de Tlemcen au 4<sup>ie</sup>me trimestre 2008 (source SEMEP, EPSP de Tlemcen).

## Prevalence and risk factors for iron deficiency among infants in the district of Tlemcen.

### Abstract

#### Introduction

Iron deficiency (ID) is according to the WHO the nutritional disorder of the most widespread prevalence and the most frequent cause of anemia in the world, particularly in developing countries. Infants constitute one of the groups at highest risk. Nowadays, the definition of ID is based on a combination of several indicators chosen among: mean cell volume (MCV), transferrin saturation, free erythrocyte protoporphyrin, serum ferritin (SF) and the soluble serum transferrin receptor (sTfR). In Algeria dimensions of the problem are not very precise and few studies were carried out to evaluate the iron status of infants by using reliable biochemical indicators.

#### Objectives

- To determine the prevalence of ID and ID anemia (IDA) and to identify the potential nutritional and socio-economic risk factors for poor iron status in healthy infants living in the district of Tlemcen.
- To treat and evaluate the management of the detected cases.
- To compare the effectiveness, the compliance and the harmlessness of growth milk formula (GMF) versus medicinal oral iron (MI) in the treatment of Mild IDA (Hb < 11 and  $\geq 9$  g/dl).

#### Subjects and methods

A cross-sectional study was carried out on a representative sample of 401 infants randomly recruited after parents signed consent from the 9 immunization's centers in the district of Tlemcen between 29/11/2007 and 14/10/2008. The eligible subjects (9 months old completed, singleton, born in the district of Tlemcen, birth weight  $\geq 2500$  grams, not transfused and not supplemented with iron) were examined and blood samples were taken for Hb, MCV, red cell distribution width (RDW), SF, CRP and sTfR. Data collection using a structured questionnaire included demographic, environmental, socio-economic variables, and nutritional status and dietary intakes of the children (based mainly on 24-hour food recall and a food frequency questionnaire). Anemic subjects with Hb < 9 g/dL received a conventional treatment, by an oral iron solution. Subjects less severely anemic (Hb < 11 and  $\geq 9$  g/dL) were included after parents informed consent in an open therapeutic trial comparing GMF versus MI. Data collection and statistical analysis were performed using Epi info 6.04, Nutrisurvey 2007 and SPSS statistics 17.0.

#### Results

The mean daily iron intake was  $4,3 \pm 3,1$  mg ( $0,1 \pm 0,4$  mg for iron of animal origin). Considering a 10% bioavailability level, 88,1% of the subjects had iron intakes less than the recommended nutrient intake (RNI) and 80% less than RNI X 0,77. The prevalence of ID differed according to criteria's selected to define it: 53,7% with the "ferritin" model (SF < 12  $\mu$ g/L) and 59,7% with the "SF < 12  $\mu$ g/L or sTfR > 3,3 mg/L" model. In total, 39,2% infants had anemia and 34,5% IDA. The anemia was mild (Hb < 11 and  $\geq 9$  g/dl) in 89,1% of the cases and moderate (Hb < 9 and  $\geq 7$  g/dL) in 10,1% of the cases. Logistic regression analysis showed that interrupt of formula feeding < 9 months, consumption of infant cereals < 6 days/week, consumption of meat < 4 days/week and duration of breast-feeding > 6 months, were Independent risk factors for both ID and IDA. Whereas, overweight and introduction fruit juices > 6 months, were significantly associated only with IDA. In spite of a slower correction of hematimetric parameters, the effectiveness of GMF was completely comparable with that of MI and the compliance of the patients was significantly more important.

#### Conclusion

Our study showed that ID is still a major nutrition and health problem in our country, with the same burden as reported by Benhassine F in 1985 in Algiers. The primarily nutritional risk factors are due to inappropriate dietary habits of the post- weaning period.

**Key words:** Iron deficiency, Iron deficiency anemia, bioavailability, iron status, infants, Tlemcen.

## مدى انتشار نقص الحديد و العوامل المؤدية إليه عند الرضع في بلدية تلمسان

### المقدمة

يشكل نقص الحديد - حسب منظمة الصحة العالمية - الاضطراب الغذائي الأكثر انتشارا وهو السبب الرئيسي لتفشي فقر الدم في العالم، خاصة في البلدان النامية. و تعد فئة الرضع من بين الفئات الأكثر إصابة به. إن أغلب الدراسات و البحوث الحديثة تستعمل تعريف نقص الحديد اعتمادا على تركيب مجموعة مؤشرات منها حجم الكريات الحمراء في الدم (VGM)، saturation de la transferrine ، protoporphyrines ، ferritine ، éythrocytaires و ferritin (RsTf) récepteurs solubles à la transferrine. إن أبعاد المشكل في الجزائر غير دقيقة و قليل من الدراسات و البحوث قومت وضع الحديد عند الرضع باستعمال مؤشرات بيوكيميائية موثوقة.

### الأهداف

- تحديد مدى انتشار نقص الحديد (CM) و فقر الدم الناجم عن نقص الحديد (ACM) و تحليل عوامل الخطر الاقتصادية الاجتماعية والناجمة عن سوء التغذية المتسببة في هذه الحالات عند الرضع في بلدية تلمسان.  
- معالجة و تقويم التكفل بالحالات المكتشفة.  
- مقارنة مدى فاعلية، استجابة و سلامة حليب النمو المدعم بالحديد (LC) بالحديد الدوائي (FM) عن طريق الفم في علاج ACM الخفيفة [ Hb (الهيموغلوبين) < 11 و ≤ 9 غ/دل].

### نماذج و مناهج

البحث دراسة وصفية أجريت حول عينة استقرائية تتألف من 401 رضيع أخذوا بصفة عشوائية بعد موافقة أوليائهم. من مراكز التلقيح التسع، المتواجدة في بلدية تلمسان في الفترة الممتدة بين: 2007/11/29 و 2008/08/14. النماذج المختارة - تبلغ 09 أشهر كاملة و هي ولادات أحادية في تاريخها المحدد ببلدية تلمسان و وزنها عند الميلاد ≤ 2500 غ، و لم تعط لهم كميات إضافية من الدم أو من الحديد - قدمت لفحص و أخذ عيناتها الدموية لتحديد: NFS ، ferritinémie ، CRP و RsTf. تضمن الاستجواب معلومات ديموغرافية، اجتماعية - اقتصادية وثقافية ووصفية (القامة + الوزن) و كذا تحقيقا غذائيا ارتكز على استقصاء للأطعمة المتناولة خلال 24 الساعة الماضية. الحالات الفقيرة في الدم المكتشفة و التي نسبة Hb كانت أقل من 9 غ/دل تلقت علاجاً عادياً عن طريق جرعة فموية لشراب من الحديد. الحالات الأقل فقراً من الدم (Hb < 11 و ≤ 9 غ/دل) أدخلوا - بعد موافقة أوليائهم - التجربة العلاجية: LC مقابل FM. جمع و تحليل المعطيات تم عن طريق: Epi 2007 Nutrisurvey ، info 6.04 و SPSS statistics 17.0.

### النتائج

معدل الاستهلاك اليومي للحليب كان  $4,3 \pm 3,1$  مغ و بالمقابل الحديد ذو الأصل الحيواني  $0,1 \pm 0,4$  مغ. مقدرين مستوى الوفرة البيولوجية بـ: 10 %، كانت نسبة الاستهلاك اليومي للحديد لدى الرضع دون الحد الموصى به (RNI) في 88,1 % و 80 % دون  $RNI \times 0,77$  في 80 % . مدى انتشار CM تنوع حسب شروط تعريفه: 53,7 % حسب نموذج "ferritine" ( $ferritinémie < 12 \text{ g/l}$ ) و 59,7 % حسب نموذج " $ferritinémie < 12 \text{ g/l}$  أو  $RsTf > 3,3 \text{ mg/l}$ ". كانت نسبة انتشار فقر الدم 39,2 % و ACM 34,5 % . كان فقر الدم خفيفا ( $Hb < 11$  و  $\geq 9$  غ/دل) في 89,1 % و متواضعا في 10,9 % ( $Hb < 9$  و  $\geq 7$  غ/دل). أبدى التحليل متعدد الجوانب (analyse multivarié par régression logistique) أن التوقف عن تناول حليب الأطفال (العقد الثاني) < 9 أشهر، تناول حبوب الأطفال < 6 أيام/أسبوع، تناول اللحوم < 4 أيام/أسبوع و فترة الرضاعة الطبيعية > 6 أشهر. هي المؤشرات المستقلة لـ: CM و ACM على حد سواء. أما الوزن الزائد و تقديم عصير الفواكه > 6 أشهر فلم يوحيا دلاليا إلا بـ: ACM. على الرغم من تصحيح أبطاً للمعالم الدموية فإن فاعلية LC في معالجة حالات ACM الخفيفة كانت قابلة للمقارنة تماما مع FM و استجابة أكبر للرضع.

### الخاتمة

سمح لنا البحث باستنتاج مفاده أن نقص الحديد لازال يعد مشكلا غذائيا وصحيا حادا في بلادنا بنفس الحجم الذي كان عليه في الثمانينيات - حسب الدراسة التي أجرتها ابن حسين. ف بالضواحي الريفية للجزائر العاصمة. كما سمح لنا كذلك بتشخيص العوامل المسببة لـ: CM و ACM و التي كانت في معظمها ذات علاقة بالعادات الغذائية غير المناسبة في مرحلة ما بعد الفطام.

**الكلمات المفتاحية:** فقر الدم، الوفرة البيولوجية، نقص الحديد، الرضع، مستوى الحديد، تلمسان.

**Titre :** Prévalence et facteurs de risque de la carence martiale chez les nourrissons de la commune de Tlemcen. Smahi MC. Th. DESM. Tlemcen 2010.

---

## **Résumé :**

### Introduction

La carence martiale (CM) constitue selon l'OMS le trouble nutritionnel le plus répandu et la cause la plus fréquente d'anémie dans le monde et plus particulièrement dans les pays en développement. Les nourrissons représentent l'un des principaux groupes à risque. La plupart des enquêtes récentes utilisent une définition de la CM basée sur une combinaison de plusieurs critères choisis parmi le VGM, la saturation de la transferrine, les protoporphyrines érythrocytaires, la ferritine et les récepteurs solubles à la transferrine (RsTf). En Algérie les dimensions du problème ne sont pas très précises et peu d'études utilisant des indicateurs biochimiques fiables ont été réalisées pour évaluer le statut martial des enfants.

### Objectifs

- Déterminer les prévalences de la CM et de l'anémie par CM (ACM) et analyser les facteurs de risque nutritionnels et socio-économiques pouvant influencer sur le statut en fer chez les nourrissons de la commune de Tlemcen.
- Traiter et évaluer la prise en charge des cas dépistés.
- Comparer l'efficacité, la compliance et l'innocuité du lait de croissance (LC) versus le fer médicamenteux (FM) par voie orale dans le traitement des anémies ferriprives légères ( $Hb < 11$  et  $\geq 9$  g/dL).

### Patients et méthodes

Il s'agissait d'une étude descriptive transversale faite sur un échantillon représentatif de 401 nourrissons recrutés de façon aléatoire après consentement éclairé et signé des parents, à partir des 9 centres de vaccination de la commune de Tlemcen, durant la période s'étalant du 29/11/2007 au 14/10/2008. Les sujets éligibles (âgés de 9 mois révolus, singletons, nés à terme dans la commune de Tlemcen, de poids de naissance  $\geq 2500$  grammes, non transfusés et n'ayant pas reçu de supplémentation en fer) ont été examinés et prélevés (NFS, ferritinémie, CRP et RsTf). Un questionnaire comportant des renseignements démographiques, socio-économiques et culturels, anthropométriques, et une enquête nutritionnelle basée principalement sur un rappel alimentaire des 24 heures, ont été réalisés auprès des parents. Les sujets dépistés anémiques chez lesquels l'Hb était  $< 9$  g/dL ont reçu un traitement classique, par une solution orale de fer. Les sujets moins sévèrement anémiques ( $Hb < 11$  et  $\geq 9$  g/dL) ont été inclus dans l'essai thérapeutique LC versus FM. Le recueil et l'analyse des données ont été effectués sous Epi info 6.04, Nutrisurvey 2007 et SPSS statistics 17.0.

### Résultats

L'apport quotidien moyen en fer était de  $4,3 \pm 3,1$  mg et celui du fer d'origine animale de  $0,1 \pm 0,4$  mg. Considérant un niveau de biodisponibilité de 10%, 88,1 % des sujets avaient des apports en deçà des RNI et 80 % en deçà des  $RNI \times 0,77$ . La prévalence de la CM différait selon les critères retenus pour la définir. Elle était de 53,7 % selon le modèle ferritine seule (ferritinémie  $< 12$   $\mu$ g/L) et 59,7 % selon modèle ferritinémie  $< 12$   $\mu$ g/L ou  $RsTf > 3,3$  mg/L. La prévalence globale de l'anémie était de 39,2 % et celle de l'ACM de 34,5 %. L'anémie était légère ( $Hb < 11$  et  $\geq 9$  g/dL) dans 89,1 % des cas et modérée ( $Hb < 9$  et  $\geq 7$  g/dL) dans 10,9 % des cas. En analyse multivariée par régression logistique les variables retenues comme facteurs indépendants de la CM avec ou sans anémie étaient : l'arrêt de la formule infantile 2<sup>ème</sup> âge  $< 9$  mois, la consommation de céréales infantiles  $< 6$  jours /semaine, la consommation de viande  $< 4$  jours /semaine et la durée d'allaitement maternel  $> 6$  mois. Alors que, le surpoids et l'introduction des jus de fruits  $> 6$  mois, n'étaient significativement associés qu'à l'ACM.

En dépit d'une correction plus lente des paramètres hématimétriques, l'efficacité du LC était comparable à celle du FM et la compliance des patients significativement plus importante.

### Conclusion

Notre enquête a permis de mettre en évidence des chiffres de prévalences de la CM et de l'ACM chez les nourrissons aussi élevées que celles rapportées par Benhassine F en 1985, et de mettre en exergue les facteurs de risque nutritionnels, principalement dus à une mauvaise gestion de la période de sevrage.

---

**Title:** Prevalence and risk factors for iron deficiency among infants in the district of Tlemcen.

---

**Discipline/Spécialité :** Médecine/Pédiatrie

---

**Mots clés :** Anémie ferriprive, biodisponibilité, carence martiale, nourrissons, statut en fer, Tlemcen.

---

**Faculté de rattachement :** Faculté de médecine - Université Abou Bekr Belkaid, 22 rue Abi Ayad Abdelkrim, Fg Pasteur B.P 119, 13000 Tlemcen - Algérie.