



SUPPLEMENTATION EN FER DE L'ENFANT AFRICAIN : EVOLUTION DES MARQUEURS BIOLOGIQUES, ET FACTEURS ASSOCIES.

Minto'o Rogombé S¹, Kuissi Kamgaing E¹, Minko Ji¹, Mimbila M¹, Doukaga A², Koko J¹, Ategbo S¹.

1-Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université des Sciences de la Santé, BP 4009 Libreville, Tél : +24101701017

2-Département d'Hématologie, Laboratoire National, BP 2228 Libreville.

Auteur correspondant : Dr Eliane KUISSI KAMGAING, maître-assistant, Département de Pédiatrie, email : e.kuissi@gmail.com ; tél : +24107023971

RESUME

Introduction : La supplémentation par les sels de fer constitue un des piliers de la lutte contre la carence en fer. Le but de cette enquête était de déterminer la cinétique des marqueurs de la carence en fer lors d'une supplémentation.

Méthodologie : Etude prospective, qui incluait des enfants de 6 mois à 5 ans, anémiés et carencés en fer, supplémentés en sels de fer après déparasitage anti helminthes intestinaux. Une numération formule sanguine et le dosage de ferritine, transferrine, fer sérique et capacité de saturation de la transferrine étaient réalisés avant le début, à 6 semaines et 12 semaines de traitement.

Résultats : Sur les 121 enfants du départ, 103 sont allés au bout de l'enquête. Les enfants étaient âgés en moyenne de $36,2 \pm 12,8$ mois, ils provenaient de familles classées comme « moyennes riches » pour 39,8% (n=41), « moyennes pauvres » pour 42,7 % (n=44), et « pauvres » pour 11,7% (n=12). A l'induction du traitement le taux moyen d'hémoglobine était de $9,8 \text{ g/dl} \pm 1,4$, à 6 semaines $10,9 \text{ g/dl} \pm 1,1$, à 12 semaines $12,8 \pm 0,7$. Le taux moyen de ferritine à l'induction était $27,3 \pm 19,3$, à 6 semaines $42,1 \pm 13,4$, à 12 semaines $58 \pm 12,2$. Il n'existait aucun lien entre facteurs sociaux les résultats biologiques à 12 semaines.

Conclusion : les paramètres érythrocytaires évoluent au cours de la supplémentation et ne se normalisent qu'à la 12^e semaine. Ils permettent un bon suivi de l'efficacité de la supplémentation par sels de fer.

Mots clés : carence en fer – enfant - supplémentation – paramètres biologiques -

ABSTRACT

Introduction: Supplementation with iron salts is one of the pillars of the fight against deficiency. This study aimed to determine the kinetics of iron deficiency markers during supplementation.

Methodology: Prospective study, which included children aged 6 months to 5 years, anemic and iron deficient, supplemented with iron salts after deworming. A blood count and assay of ferritin, transferrin, serum iron and saturation capacity of transferrin were performed before onset, at 6 weeks and 12 weeks.

Results: Of the 121 children who left, 103 went to the end of the survey. The average age of children was 36.2 ± 12.8 months. They were coming from families classified as "middle rich" in 39.8% (n = 41) of cases, "middle poor" in 42.7% (n = 41) and "poor" for 11.7% (n = 12). At induction of treatment the mean hemoglobin level was $9.8 \text{ g / dl} \pm 1.4$, at 6 weeks $10.9 \text{ g / dl} \pm 1.1$, at 12 weeks 12.8 ± 0.7 . The mean ferritin level at induction was 27.3 ± 19.3 , at 6 weeks 42.1 ± 13.4 , at 12 weeks 58 ± 12.2 . There was no link between social factors and biological outcomes at 12 weeks.

Conclusion: erythrocyte parameters change during supplementation and normalize only at week 12. They allow a good monitoring of the effectiveness of supplementation with iron salts.

Key words: iron deficiency – children – supplementation – biological parameters

INTRODUCTION

La carence en fer est une affection mondiale touchant près de 300 millions d'enfants dans le monde. Les conséquences de la carence martiale sur la santé et la vie des enfants sont multiples et bien documentées. La gravité des effets de la carence en fer sur le devenir de l'enfant nécessite que les différentes voies de prise en charge de cette affection soient connues et maîtrisées. La correction de ce trouble repose sur une prévention des facteurs favorisants, une fortification des aliments selon l'âge

de l'enfant, mais surtout une supplémentation en fer lorsque le diagnostic est formellement établi [1].

De nombreux travaux ont traité des différentes méthodes de fortification ou supplémentation, notamment sur l'association de ces méthodes aux messages de sensibilisation sur l'apport en fer alimentaire. Ces études ont eu pour cadre des pays occidentaux ou émergents, où le bon niveau d'hygiène constitue un écueil de moins dans la lutte contre la carence en fer

[2,3]. Peu d'enquêtes ce sont penchées sur le contexte africain, notamment sur la cinétique des paramètres biologiques au cours de la supplémentation [4,5].

Le but de cette étude était d'apporter notre contribution sur l'évaluation de la cinétique des marqueurs érythrocytaires de la carence en fer lors d'une supplémentation orale chez l'enfant en milieu africain, puis de relever les effets secondaires liés à une supplémentation quotidienne en fer.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude prospective, menée à Libreville de janvier à décembre 2016. Incluant des enfants de 6 mois à 5 ans, reconnus comme anémiés et carencés en fer lors d'une campagne de détection de la carence en fer, ainsi que des enfants hospitalisés au service des urgences pédiatriques du Centre Hospitalier de Libreville, dont le bilan d'entrée avait révélé une anémie. Chez ces derniers, nous avons ensuite réalisé le dosage des marqueurs du fer pour établir un diagnostic de carence martiale : ferritine, fer sérique, Transferrine avec calcul de la Capacité Totale de Saturation (CST). Ce bilan était à la charge de l'équipe de recherche. Nous n'avons pas inclus les enfants drépanocytaires SS, les patients connus pour avoir une autre affection érythrocytaire (déficit en G6PD, déficit en pyruvate kinase), ceux ayant des antécédents de transfusion quelle que soit la durée.

Une fois l'accord parental obtenu par signature d'un formulaire de consentement éclairé, nous remplissions le questionnaire pré établi. Les variables recueillies étaient : l'identité du patient, son âge, l'âge et le niveau d'étude de la mère ou son substitut, les conditions socio-démographiques de la famille, les antécédents médicaux de l'enfant. Les familles étaient classées selon les critères du ministère du Plan, en « riche », « moyenne riche », « moyenne pauvre » et « pauvre ».

Enfin nous procédions à l'induction du traitement qui comprenait la fourniture gratuite d'un anti-helminthe (mébendazole ou albendazole) pour un déparasitage préalable, l'administration gratuite d'un mois de traitement par sels de fer. La prescription quotidienne de fer oral (sulfate ferreux) suivait les recommandations de l'OMS selon l'âge : 10-12,5mg/jour de fer élément entre 6-23 mois, et 30mg/jour de fer élément pour les 24 à 59 mois, et 30-60 mg pour les enfants de 5 à 12 ans, pendant 3 mois consécutifs [6]. Les parents devaient eux

même fournir la quantité suffisante pour les 2 mois restants de traitement.

Les parents étaient appelés une fois par mois pour la pharmacovigilance. Nous faisons une relance téléphonique une semaine avant la date du rendez-vous de contrôle. Au cours de ce rendez-vous, nous évaluons le déroulement du traitement, notamment la compliance au traitement, ainsi que les difficultés liées à cette compliance. Nous relevons les effets secondaires éventuels, puis nous réalisons le prélèvement à jeûn de 2 à 3 ml de sang veineux répartis dans les différents tubes pour les dosages des éléments de notre bilan martial.

Le bilan martial était constitué d'un hémogramme, ferritine, fer sérique, Transferrine avec calcul de la Capacité Totale de Saturation (CST). Ce bilan était réalisé à 6 semaines et à 12 semaines. Nous avons revu les enfants 4 semaines après la fin de la prise de fer pour pharmacovigilance et noter d'éventuels incidents.

Tous les examens ont été réalisés au service d'hématologie du Laboratoire National du Gabon. L'hémogramme était réalisé sur Coulter STKS de Beckman Coulter ; le fer sérique et la transferrine étaient dosés sur Alcyon 300 de Abbott, la ferritine était dosée sur IM-X de Abbott.

L'hémogramme sur Coulter STKS comprenait le dosage d'hémoglobine (Hb) en g/dl, les paramètres érythrocytaires :

- le volume globulaire moyen (VGM) donné en femtolitres (fl) ;
- la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH) en picogrammes (pg)
- la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) en g/dl;
- l'indice de distribution des globules rouges (Rdw) en %.

Cette étude a reçu l'accord de la Direction Générale de la Santé de la République Gabonaise

Les données étaient recueillies et analysées sur Epi Info 6.2. Le test du khi deux a été utilisé pour comparer les proportions, et le test ANOVA pour comparer les moyennes. Le seuil de significativité retenu était $p < 0,05$.

RESULTATS

Nous avons inclus 121 patients au départ de notre enquête, la figure 1 résume le flux des patients. Au total, 103 enfants ont pu réaliser toutes les étapes. Il y'avait 53 garçons pour 50

filles, soit un sex-ratio 1,06. Les sujets provenaient à 69% (n=71) des cas de la campagne de diagnostic de la carence en fer, et 31% (n=32) des enfants hospitalisés et diagnostiqués carencés en fer. La moyenne d'âge général des enfants était de 36,2 ± 13,8 mois. Ils provenaient de familles qui en moyenne avaient 4,3 ± 3,2 enfants à domicile, ils occupaient en moyenne le 2^e rang de la fratrie.

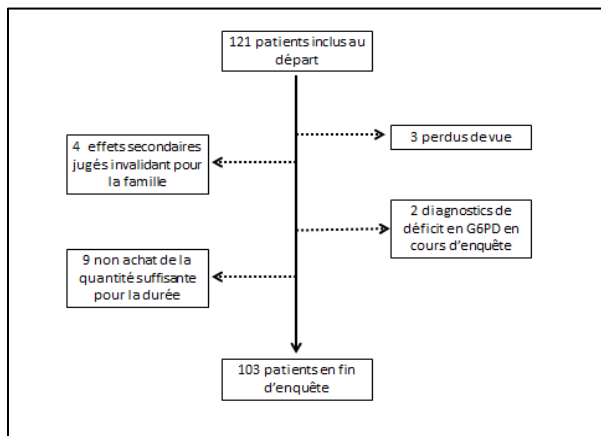


Figure 1 : diagramme de flux des patients inclus dans cette enquête

Les familles des enfants de l'échantillon étaient classées comme « riches » pour 5,8% (n =6), « moyennes riches » pour 39,8% (n=41), « moyennes pauvres » pour 42,7 % (n= 44), et « pauvres » pour 11,7% (n=12).

Les mères des enfants, ou les substituts de mère étaient sans activité rémunératrice dans 59% (n= 61), et 41% (n=42) des cas avaient une activité professionnelle. Au sujet du niveau d'éducation des mères, 36% (n= 37) avaient un diplôme d'université, 51,4% (n= 53) s'étaient arrêtées en secondaire, et 12,6% (n=13) en éducation primaire.

Les effets secondaires rapportés au traitement étaient : un gout métallique dans 7,7% (n=8), nausées 6,8% (n=11), des douleurs abdominales dans 6,8% (n=7), une diarrhée dans 3,9% (n=4), une coloration des dents dans 3,9% (n=4), des selles noires 2,9% (n=3).

Nous n'avons noté aucune affection fébrile chez les sujets de l'enquête, jusqu'à 4 semaines après la fin du traitement.

Le tableau 1 montre les moyennes des paramètres du bilan martial du groupe en fonction de la durée de la prise.

Tableau 1 : Evolution des paramètres érythrocytaires au cours de la supplémentation

	Au départ (n=103)		À 6 semaines (n=103)		À 3 mois (n=103)		p
	Moyenne	E.T.	Moyenne	E.T.	Moyenne	E.T.	
Hb (dg/dl)	9,8	1,4	10,9	0,7	12,8	0,6	<0,001
VGM (fl)	73,8	8,1	81,4	5,5	83,5	6,1	<0,001
TCMH (pg)	22,7	2,4	25,2	2,8	28	1,3	<0,001
CCMH (g/dl)	28,5	2	30,8	1,6	32,2	2,4	<0,001
Rdw (%)	18,1	3	15,7	1,4	13,6	1,2	<0,001
Ferritine (ng/ml)	27,3	19,3	42,1	13,4	58	12,2	<0,001
FeS (µmol/l)	6,5	3,4	9,5	3,7	14,8	3,9	<0,001
CTF (µmol/l)	85,5	14,8	70,5	8,5	56,5	4,5	<0,001
CST	11,3	8,1	16,7	7,3	23,9	5,3	<0,001

Nous n'avons retrouvé aucune corrélation entre le taux d'hémoglobine final, et les caractères socio-démographiques des sujets de notre échantillon : âge de l'enfant, rang de l'enfant, niveau d'étude de la mère, classification sociale des familles.

DISCUSSION

• Population d'étude

Notre échantillon, quoique n'ayant pas été sélectionné de manière aléatoire, mais sur la base du volontariat, montre des caractéristiques proches de la population générale du Gabon. A savoir : un sex ratio à cet âge proche

de 1, une taille moyenne de la fratrie égale à 4, un faible taux de mères ayant étudié l'université (30%) [7]. La classification de famille « pauvre » n'était retrouvé que dans près de 11,7% des cas, hors les différents rapports montrent que 20% de la population vit sous le seuil de pauvreté [7,8]. Cette différence peut

s'expliquer par un biais de réponse, les parents surestimerait leur réalité lors de l'interrogatoire qui peut leur sembler intrusif. Ils donnent ainsi un score qui permettrait de les classer dans les familles « moyennes pauvres », plutôt que « pauvres ».

- Choix de la supplémentation en sels de fer uniquement

Nous avons décidé avant le début de l'enquête de ne réaliser qu'une supplémentation en fer plutôt qu'une supplémentation en fer plus d'autres micronutriments (acide folique, zinc, vitamine C). Les enfants du continent africain sont connus pour être multi carencés en terme micronutriments, notre décision était guidée par deux raisons. La première raison est que nous voulions explorer uniquement la réponse à une supplémentation en fer, or l'utilisation d'autres micronutriments aurait brouillé les causes des résultats que nous aurions retrouvés. La deuxième raison est que plusieurs enquêtes ont déjà montré que la supplémentation en fer seule suffit à améliorer le taux d'hémoglobine en cas de carence en fer [9].

- Compliance à l'étude et au traitement, effets secondaires.

La compliance à l'étude a été grevée par les effets secondaires au traitement jugés invalidant par la famille, et la possibilité d'acheter tout le traitement pour la durée recommandée. 9 parents (sur 121) n'avaient pu se procurer le traitement restant, ils sont donc sortis de l'enquête faute de moyens. Notre enquête s'étant déroulée en ville, les prix en ville des sels de fer restent encore très élevés pour une affection qui touche plus de 70% de la population ciblée par notre enquête.

Dans une population générale comprenant près de 20% de pauvres [8], et 42,7% de « moyens pauvres » la supplémentation en fer peut paraître « secondaire » aux familles qui pourraient se limiter à donner la première partie du traitement, remettant à plus tard le complément de ce traitement, puisque dans l'immédiat la carence en fer ne tue pas. Il nous apparaît donc urgent d'agir sur le prix des sels de fer pour les rendre accessibles à la prescription d'un traitement complet.

De manière optimale, la supplémentation en fer doit permettre l'absorption maximale de fer élément avec le moins d'effets secondaires. Dans notre étude, 4 enfants sur 121 ont arrêté la prise du traitement pour effets secondaires jugés invalidant pour la famille, donnant une intolérance au traitement de 3,3%. Les effets secondaires retrouvés étaient en majorité infé-

rieurs à 10% des patients qui sont allés jusqu'au bout du traitement. Le traitement en fer semble donc bien toléré dans notre contexte. Cela peut être dû aux efforts faits par les fabricants de sels de fers en termes d'excipients et d'arômes qui facilitent aussi la prise de fer oral par les enfants.

Néanmoins, nous relevons que les résultats sur la sensation de goût métallique et les nausées sont certainement sous-estimés, notre échantillon comportait des enfants de moins de 3 ans qui n'ont pas encore d'expression verbale assez élaborée pour décrire ce qu'ils ressentent lors de l'ingestion des sels de fer. Une récente méta analyse montre que les vomissements sont les effets secondaires le plus souvent rencontrés, et ceux-ci n'entraînent que peu la suspension du traitement [3].

La carence en fer et l'anémie en Afrique sub saharienne, sont généralement désignées comme « manque de sang ». Cette expression qui insiste sur l'atteinte du fluide vital rencontre la compréhension des familles qui vont donc participer de leur mieux à la correction du trouble, du moins au début. La compliance aux différents protocoles de supplémentation en fer est généralement élevée comme le révèle Ayoya et al [4,9,10].

- Evolution du taux d'hémoglobine

Le taux moyen d'hémoglobine de notre échantillon était de 9,8 g/dl au début de la supplémentation, et après 6 semaines de traitement oral, ce taux était encore en dessous des normes. La prise de fer sur une période de 6 semaines n'était donc pas suffisante dans notre contexte. Après 12 semaines de prise de sels de fer, ce taux est devenu normal. Ces faits indiquent que la supplémentation doit être effectuée au-delà de 6 semaines lors d'un protocole de prise quotidienne. L'efficacité de la supplémentation en fer sur les marqueurs biologiques, notamment le fer est avérée, quel que soit l'âge [2-4]. Ce fait donne à la supplémentation par sels de fer, un rôle de pilier dans les stratégies globales de lutte contre l'anémie par carence en fer [1]. La durée de 12 semaines minimum est la longueur de traitement consensuelle [6,11].

- Evolution des paramètres érythrocytaires

Les résultats montrent que les valeurs du TCMH, du CCMH et du VGM deviennent normaux dès la 6^e semaine de traitement, tandis que le Rdw (indice d'anisocytose) ne devient normal qu'à la 12^e semaine de traitement comme l'hémoglobine.

Le fer dans l'organisme sert d'abord à la fabrication de l'hémoglobine, lorsque ses réserves sont déficientes le taux d'hémoglobine baisse. Lors d'une supplémentation en fer chez un sujet anémié, l'organisme pourrait privilégier d'abord la production d'hémoglobine avant de constituer des réserves. Cette augmentation de production d'hémoglobine se traduirait par plus d'hémoglobine dans chaque hématie (amélioration du TCMH et du CCMH) et donc une augmentation de taille des hématies (VGM).

L'indice d'anisocytose resterait anormale à la 6^e semaine de traitement car à cette période il coexiste dans le flux sanguin des hématies ayant des concentrations différentes en hémoglobine, et donc de tailles différentes. A la fin du traitement, les hématies seraient de taille harmonieuse et donc d'indice de variation normal.

Ces résultats mettent en avant l'utilisation du Rdw dans la surveillance de la supplémentation en fer, comme c'est déjà le cas dans le diagnostic précoce de la carence en fer [12]. Il s'agit d'un indice disponible sur une simple numération et donc utilisable dans des zones de faibles ressources financières.

- Autres marqueurs de la carence en fer
Le taux moyen de ferritine sérique de l'échantillon semblait normal, avec une variation assez importante. La difficulté de l'utilisation de la ferritine dans le diagnostic de l'homéostasie du fer de l'enfant africain est décrite depuis des décennies [13]. Cette difficulté est liée à la coexistence de pathologies inflammatoires. Néanmoins la spécificité de la ferritine en cas de valeurs inférieures à la normale est très grande [12,13]. Ce constat est le même pour la transferrine et les valeurs de la capacité de saturation de la transferrine. Ces résultats constituent une voie de recherche pour affiner la sensibilité et la spécificité des paramètres érythrocytaires en les comparant aux nouvelles protéines de l'homéostasie du fer : hepcidine et ferroportine.

CONCLUSION

La supplémentation en fer constitue un moyen de correction sûr et peu dangereux pour l'enfant et sa famille. Les paramètres érythrocytaires dont le Rdw sont de bons instruments de faible coût pour la surveillance de cette supplémentation. Néanmoins les spécificité et sensibilité de ces paramètres pourraient être mieux connues avec les découvertes de nouvelles hormones intervenant dans l'homéostasie du fer.

CONFLITS D'INTERETS

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

REFERENCES

1. WHO. Nutritional anemias : tools for effective prevention and control. <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259425/1/9789241513067-eng.pdf?ua=1>, visité le 18/11/17.
2. Nogueira Arcanjo FP, Santos PR, Costa Arcanjo CP, Meira Magalhães SM, Madeiro Leite AJ. Daily and Weekly Iron Supplementations are Effective in Increasing Hemoglobin and Reducing Anemia in Infants. *J Trop Pediatr*. 2013;59(3):175-9.
3. Pasricha SR, Hayes E, Kalumba K, Biggs BA. Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Glob Health*. 2013;1(2):77-86.
4. Capozzi L, Russo R, Bertocco F, Ferrara D, Ferrara M. Effect on haematological and anthropometric parameters of iron supplementation in the first 2 years of life. Risks and benefits. *Hematology*. 2011;16(5):261-4.
5. Voss SC, Varamenti E, Elzain Elgingo M, Bourdon PC. New parameters and reference values for monitoring iron status in Middle Eastern adolescent male athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014;54(2):179-85.
6. WHO guideline: daily iron supplementation in infants and children <https://www.guideline.gov/summaries/summary/50124/who-guideline-daily-iron-supplementation-in-infants-and-children> visité le 18/11/17
7. Résultats globaux du recensement général de la population et des logements de 2013 du Gabon. Publication de la Direction Générale de la Stratégie. http://www.ins.ci/n/documents/RGPH2014_expo_dg.pdf visité le 5/11/17
8. Banque Mondiale. Tsouck Ibounde RE, Hoang-Vu P, Dieye F. Rapport sur la Croissance et l'Emploi en République gabonaise. Créer les conditions d'une croissance inclusive. <http://documents.banquemondiale.org/curated/fr/628021468031557098/pdf/825380WP0FRENC0et0I0Emplo0au0Gabon.pdf> visité le 18/11/17
9. Ayoya MA, Spiekermann-Brouwer GM, Traoré AK, Stoltzfus RJ, et al. Multiple micronutrients including iron are not more effective than iron alone for improving hemoglobin and iron status of Malian school children. *J Nutr* 2009;139:1972-9.
10. Ayoya MA, Spiekermann-Brouwer GM, Traoré AK, et al. Effect on school attendance and performance of iron and multiple micronutrients as adjunct to drug treatment of *Schistosoma*-infected anemic schoolchildren. *Food Nutr Bull* 2012;33:235-41.
11. Low M, Farrell A, Biggs BA, Pasricha SR. Effects of daily iron supplementation in primary-school-aged children: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2013;185(17):791-802.
12. Ategbo S, Minto'o S, Koko J, Doukaga A, Moussavou A, Ngou Milama E. Laboratory elements for accurate detection of iron deficiency in resourced-limited settings in Africa. *Clinics in Mother and Child Health* 2009;6:1045-46.
13. WHO/UNICEF/UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/66914/1/WHO_NHD_01.3.pdf visité le 18/11/17