




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



ÉTAT DES CONNAISSANCES

Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement

Iron deficiency anemia and pregnancy. Prevention and treatment

G. Beucher^{a,*}, E. Grossetti^b, T. Simonet^c, M. Leporrier^d, M. Dreyfus^a

^a Service de gynécologie obstétrique et médecine de la reproduction, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex 9, France

^b Service de gynécologie obstétrique, groupe hospitalier Le-Havre, 29, avenue Pierre-Mendès-France, 76290 Montivilliers, France

^c Département d'anesthésie réanimation, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex 9, France

^d Service d'hématologie clinique, CHU de Caen, avenue Côte-de-Nacre, 14033 Caen cedex 9, France

Reçu le 24 novembre 2010 ; avis du comité de lecture le 6 janvier 2011 ; définitivement accepté le 11 janvier 2011

Disponible sur Internet le 17 février 2011

MOTS CLÉS

Anémie par carence
martiale ;
Grossesse ;
Post-partum ;
Supplémentation en
fer ;
Traitement

Résumé

Objectif. – État des connaissances sur le diagnostic, la prévention et le traitement de l'anémie ferriprive pendant la grossesse.

Méthode. – Recherche bibliographique en langues française et anglaise effectuée par consultation des banques de données PubMed et Cochrane.

Résultat. – La prévention de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse repose sur l'information et l'éducation nutritionnelles ainsi que sur le dépistage précoce des femmes à risque à l'aide d'un interrogatoire précis et d'un bilan biologique minimal comprenant un hémogramme et un dosage de la ferritine sérique. En l'absence de carence martiale avérée, le rapport bénéfices–risques n'est pas en faveur de la supplémentation systématique. Les risques de complications maternelles et périnatales d'une anémie ferriprive dépendent de sa sévérité, de son terme d'apparition et de son mode d'installation. Les données sont insuffisantes pour affirmer que le traitement martial permet d'améliorer le pronostic périnatal. L'administration orale de sels de fer améliore les paramètres hématologiques mais provoque des effets indésirables digestifs fréquents. Le fer injectable renforce la réponse hématologique mais les données concernant d'éventuels effets secondaires sévères sont pauvres. Dans le post-partum, le fer injectable permet également une correction du taux d'hémoglobine et une restauration des réserves martiales plus rapides et importantes que la prise orale. En cas d'anémie sévère, le choix entre transfusion sanguine et fer injectable dépend de la tolérance maternelle et du degré d'urgence de la correction du taux d'hémoglobine.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : beucher-g@chu-caen.fr (G. Beucher).

KEYWORDS

Anemia;
Iron deficiency
anemia;
Pregnancy;
Post-partum;
Iron
supplementation;
Treatment

Conclusion. – En cas d'anémie par carence martiale, des études de qualité menées à grande échelle, évaluant les bénéfices et l'innocuité des traitements sur les pronostics maternel et périnatal sont nécessaires.

© 2011 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary

Objective. – To assess the effectiveness and the safety of prevention and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy.

Methods. – French and English publications were searched using PubMed and Cochrane library.

Results. – Early screening of iron deficiency by systematic examination and blood analysis seemed essential. Maternal and perinatal complications were correlated to the severity and to the mode of appearance of anemia. Systematic intakes of iron supplements seemed not to be recommended. In case of anemia during pregnancy, iron supplementation was not associated with a significant reduction in substantive maternal and neonatal outcomes. Oral iron supplementation increased blood parameters but exposed to digestive side effects. Women who received parenteral supplementation were more likely to have better hematological response but also severe potential side effects during pregnancy and in post-partum. The maternal tolerance of anemia motivated the choice between parenteral supplementation and blood transfusion.

Conclusion. – Large and methodologically strong trials are necessary to evaluate the effects of iron supplementation on maternal health and pregnancy outcomes.

© 2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction et méthodologie

L'objectif de ce travail est de faire l'état des connaissances actuelles sur la prévention, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de l'anémie par carence martiale survenant au cours de la grossesse et du post-partum.

La recherche bibliographique a été réalisée sur une période allant de janvier 1995 à octobre 2010 à l'aide des bases de données informatiques PubMed et de la Cochrane Library, en utilisant les mots-clés suivants: *anemia*; *iron deficiency anemia*; *pregnancy*; *postpartum*; *iron supplementation*; *iron therapy*; *treatment*. Seules les publications de langues anglaise et française ont été retenues. Celles-ci ont été classées par niveau de preuve: méta-analyses; essais contrôlés randomisés; essais contrôlés non randomisés; études de cohortes. De nombreuses revues de synthèse sur le sujet ont été consultées. La recherche informatisée a été complétée par une recherche manuelle des références des articles sélectionnés.

Les recommandations des sociétés savantes suivantes ont été consultées: Haute Autorité de Santé (HAS), www.has-sante.fr; Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), www.afssaps.fr; Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES), www.inpes.sante.fr; Société française des anesthésistes réanimateurs (Sfar), www.sfar.org; Organisation mondiale de la santé (OMS), www.who.int/fr; National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), www.nice.org.uk; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), www.rcog.org.uk; American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), www.acog.org.

Épidémiologie

L'anémie par carence martiale ou ferriprive est une complication fréquente de la grossesse, représentant de loin la

première cause d'anémie chez la femme enceinte (plus de 90% des cas) [1,2]. Sa prévalence est, cependant, variable en fonction des populations étudiées, du terme de la grossesse et de la réalisation ou non d'une supplémentation systématique. Dans les pays industrialisés, l'anémie ferriprive diagnostiquée au troisième trimestre concerne 10 à 20% des femmes enceintes non supplémentées en fer et moins de 5% d'entre elles en cas de supplémentation systématique [1,3]. Plus rare au cours de la première moitié de la grossesse (2 à 5%), elle est favorisée par la présence de situations à risque de carences préalables [1]. Elle est, en revanche, beaucoup plus fréquente (40 à 50%) chez les femmes migrantes issues des pays en voie de développement, en raison de la prévalence élevée de diverses carences nutritionnelles liées au faible niveau socioéconomique et de certaines infections endémiques (parasitoses digestives) [2].

La prévalence de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse varie en fonction de la population étudiée, de l'âge gestationnel et de la réalisation ou non d'une supplémentation systématique.

Besoins en fer au cours de la grossesse

L'organisme adulte contient environ 3 à 4 g de fer (50 mg/kg) qui jouent un rôle essentiel dans plusieurs fonctions biologiques, principalement dans la synthèse héminique (70% du fer de l'organisme) mais aussi dans de nombreux processus enzymatiques impliqués dans le transfert d'électrons et la synthèse d'ADN. Environ 1 g de fer est nécessaire pour couvrir les besoins de la grossesse selon la répartition suivante: élévation de la masse érythrocytaire (500 mg), croissance fœtale (300 mg), fonctionnement placentaire (90 mg) qui s'ajoutent aux pertes métaboliques physiologiques (250 mg) [4,5]. Les besoins en fer augmentent au fur et à mesure du développement de l'unité fœtoplacentaire et de l'augmentation de la masse érythrocytaire,

passant d'environ 1 mg par jour au premier trimestre à 8 mg par jour au troisième trimestre [4,5]. Les réserves en fer de l'organisme maternel (estimées à environ 500 mg en l'absence de carence préalable) sont rapidement mobilisées par l'accroissement de la masse érythrocytaire, ce qui entraîne un effondrement physiologique de la ferritine plasmatique dès la fin du deuxième trimestre [4,5]. Il existe des mécanismes d'adaptation maternelle permettant de faire face aux besoins accrus en fer : l'aménorrhée (épargne en pertes martiales), mais surtout l'augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer héminique et minéral à partir de 20SA (passant globalement de 10 à 40% en fin de grossesse) qui sont modulées par l'état des réserves martiales [1,4,5]. Une alimentation normale équilibrée n'apporte en moyenne que 20 mg de fer journalier dont seulement 10 à 15% sont absorbés en fonction du type de fer (animal ou végétal) et de l'état des réserves martiales. Elle permet, toutefois, à une femme en âge de procréer non carencée de satisfaire les besoins en fer d'une grossesse normale.

Au niveau placentaire, de nombreux récepteurs spécifiques de la transferrine sont exprimés à la surface du syncytiotrophoblaste, permettant le transfert des ions fer du versant maternel vers le fœtus [6]. La quantité de fer transmise au fœtus pendant toute la durée de la gestation (environ 75 mg/kg) est presque toujours suffisante pour assurer un taux d'hémoglobine (Hb) normal à la naissance, quel que soit le statut martial de la mère [6,7]. Une anémie maternelle sévère, définie par un taux d'Hb inférieur à 7 g/dl, peut cependant être responsable d'un taux d'Hb bas au cordon associé à une ferritine sérique effondrée [8].

Les besoins en fer augmentent progressivement et considérablement au cours de la grossesse, à l'origine de mécanismes d'adaptation physiologique (mobilisation des réserves martiales de l'organisme et augmentation des capacités d'absorption intestinale).

Complications maternelles et périnatales d'une anémie par carence martiale

Une carence en fer sévère provoque une diminution de la synthèse de l'Hb à l'origine d'une altération des capacités de transport de l'oxygène vers les tissus cibles. L'anémie ferriprive peut être responsable de complications maternelles et/ou périnatales en fonction de sa gravité, de la progressivité de son mode d'installation et de la présence de facteurs cliniques ou biologiques associés pouvant modifier le degré de tolérance à l'hypoxémie (affection cardiorespiratoire préexistante, hémolyse intravasculaire dans le cadre d'une maladie placentaire vasculaire, etc.).

L'anémie ferriprive liée à un défaut d'apport nutritionnel est le plus souvent bien tolérée, même pour des taux très bas d'Hb, en raison de la constitution progressive de l'anémie, laissant le temps à l'organisme de mettre en place des mécanismes d'adaptation. En revanche, une anémie secondaire à une spoliation sanguine subaiguë ou répétée en rapport avec un décollement placentaire peut être responsable d'une moins bonne tolérance clinique maternelle et fœtale. Dans une étude en population, les anomalies d'insertion placentaire (placenta praevia) et l'hématome rétroplacentaire

étaient des facteurs de risque indépendants d'anémie pendant la grossesse après une analyse multivariée [9].

Versant maternel

Chez la mère, les symptômes du syndrome anémique peuvent être les suivants : fatigabilité, diminution des performances physiques et de la résistance aux infections, céphalées, vertiges orthostatiques, dyspnée d'effort avec tachycardie réactionnelle et souffle systolique fonctionnel, pâleur cutanéomuqueuse, perlèche associée à une glossite atrophique et à une fragilisation des phanères en cas de carence ancienne et non traitée [10,11]. L'augmentation du volume sanguin et du débit cardiaque permettent chez la femme enceinte en bonne santé, sans morbidité sous-jacente, de maintenir une homéostasie normale et une adaptation hémodynamique aux pertes sanguines de l'accouchement, y compris pour des taux d'Hb parfois très bas. Néanmoins, une anémie sévère (taux d'Hb inférieur à 7 g/dl) peut être responsable d'une mauvaise tolérance hémodynamique en cas d'hémorragie du post-partum entraînant une spoliation sanguine importante [12]. Au cours du post-partum immédiat, il peut se produire une décompensation d'une carence martiale prénatale importante et non traitée, avec apparition d'un syndrome anémique plus ou moins aigu. Le risque de transfusion sanguine au cours du post-partum est majoré en cas d'anémie anténatale. Dans une étude issue du registre des naissances américain, environ 20% des femmes enceintes, ayant été hospitalisées pour des saignements au cours de leur grossesse, avaient un diagnostic associé d'anémie [13]. Celles-ci avaient un risque multiplié par neuf de recevoir une transfusion sanguine ($p < 0,0001$), une durée moyenne et des coûts d'hospitalisation plus élevés ($p < 0,0001$) [13].

Les risques de complications maternelles dépendent de la sévérité et du mode d'installation de l'anémie. Celle-ci peut être responsable d'une mauvaise tolérance des pertes sanguines lors de l'accouchement.

Versant périnatal

Plusieurs études en population ont mis en évidence une corrélation significative positive entre anémie maternelle et prématurité, faible poids de naissance et parfois mortalité périnatale [9,14–17]. La qualité méthodologique de la plupart de ces études était le plus souvent discutable en raison de l'absence de prise en compte fréquente de nombreux facteurs de confusion tels que les facteurs nutritionnels, le niveau socioéconomique des populations ou la cause de la prématurité.

Le retentissement fœtal est d'autant plus important que l'anémie maternelle est présente tôt, voire avant la grossesse. Dans une cohorte prospective chinoise, une anémie ferriprive (taux d'Hb inférieur à 9,5 g/dl), présente avant la conception, était associée à un risque accru de restriction de croissance (OR 4,6 IC 95% 1,5–13,5) et de nouveau-nés de faible poids de naissance (OR 6,5 IC 95% 1,6–26,7) [18]. Une étude en population israélienne portant sur 153 396 accouchements a observé que la présence d'une anémie définie par un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl au premier trimestre (8,6% des patientes) était associée à

une augmentation significative des risques d'accouchement prématuré (OR 1,2 IC 95 % 1,1–1,2) et de poids de naissance inférieur à 2500 g (OR 1,1 IC 95 % 1,1–1,2) après ajustement sur l'ethnie, l'âge maternel, les anomalies placentaires, le mode d'accouchement et la présentation pelvienne [9]. Le taux de mortalité périnatale n'était pas modifié dans cette série. Une méta-analyse, réalisée en 2000, a montré qu'une anémie définie par un taux d'Hb inférieur à 10–11 g/dl au cours des deux premiers trimestres de la grossesse augmentait le risque d'accouchement prématuré (OR ajusté 1,32 IC 95 % 1,01–1,74) [19]. En revanche, celle-ci n'était pas un facteur de risque indépendant de petit poids à la naissance. De même, l'anémie diagnostiquée au troisième trimestre n'était pas associée aux risques d'accouchement prématuré et de retard de croissance intra-utérin. Il n'existait pas de lien significatif entre anémie et mortalité périnatale [19].

Une anémie maternelle majeure (en général, pour des taux d'Hb très bas, inférieurs à 5–6 g/dl), quelle que soit son origine et ce d'autant plus qu'elle est d'installation rapide peut être responsable d'une hypoxémie fœtoplacentaire plus ou moins importante [20]. Celle-ci est responsable d'une adaptation de l'hémodynamique fœtale : diminution de la diurèse (oligoamnios) et redistribution des flux sanguins fœtaux évaluée par l'analyse vélocimétrique Doppler (augmentation des flux vasculaires cérébraux) [21]. Ces anomalies hémodynamiques fœtales sont habituellement corrigées par le rétablissement d'une masse érythrocytaire maternelle suffisante par la transfusion de culots globulaires [21]. Il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude ayant évalué les mesures des pics de vitesse systolique au niveau de l'artère cérébrale fœtale (corrélées au taux d'Hb fœtale) en cas d'anémie maternelle [22].

Les risques de complications périnatales d'une anémie par carence martiale dépendent de sa sévérité et de son ancienneté.

Comment faire le diagnostic d'une anémie par carence martiale ?

Avant d'envisager un traitement martial non dépourvu d'effets indésirables, il est impératif de faire un diagnostic précis et précoce d'une anémie ferriprive en tenant compte de l'hémodilution physiologique de la grossesse et après avoir éliminé une autre cause d'anémie. Le contexte clinique et les examens biologiques de première intention sont dans la majorité des cas amplement suffisants.

Diagnostic d'une anémie au cours de la grossesse

La grossesse s'accompagne d'importantes variations hémodynamiques et biologiques. Le volume plasmatique augmente dès les premières semaines d'aménorrhée (SA) de manière plus importante que l'augmentation de la masse érythrocytaire. Ce phénomène d'hémodilution est responsable d'une baisse physiologique de l'hématocrite et de la concentration en Hb. Les valeurs seuils de l'hématocrite et de l'Hb définissant une anémie sont donc différentes de celles établies en dehors de la grossesse [23]. Elles varient en fonction du terme et correspondent au cinquième percentile de la distribution des taux établis au sein d'une population de femmes enceintes en bonne santé. L'OMS a retenu comme

critères diagnostiques un taux d'Hb inférieur à 11 g/dl au premier et troisième trimestres et inférieur à 10,5 g/dl au deuxième trimestre [2]. L'anémie est généralement considérée comme légère, modérée et sévère lorsque les taux d'Hb sont respectivement compris entre 9 et 10,5 g/dl, 7 et 9 g/dl et inférieur à 7 g/dl [1]. Ces définitions doivent, cependant, aussi tenir compte de la tolérance clinique, variable selon le terrain maternel et le mode d'installation de l'anémie.

Le diagnostic étiologique de l'anémie est orienté par le contexte clinique : origine ethnique, antécédents de la patiente (hypothyroïdie, maladie inflammatoire ou immunitaire, etc.), déroulement de la grossesse actuelle (infection, prééclampsie, atteinte des autres lignées sanguines, etc.). Les constantes érythrocytaires, le frottis sanguin et le taux de réticulocytes orientent également sur l'origine de l'anémie.

L'anémie ferriprive par carence martiale est caractérisée par les variations suivantes : microcytaire (volume globulaire moyen < 80 μ^3), hypochrome (concentration corpusculaire moyenne en Hb < 30 g/dl), non régénérative (taux de réticulocytes < 100 000 par millimètre cube) [10,11]. Ces anomalies ne sont, cependant, pas visibles les premières semaines suivant l'installation de l'anémie ferriprive et ne deviennent franches qu'au bout de plusieurs mois en l'absence de traitement. La majorité des anémies de la femme enceinte étant d'origine ferriprive, il semble licite de réaliser un dosage de la ferritine sérique en présence d'un taux d'Hb en dessous de la valeur seuil.

En l'absence d'orientation diagnostique par le contexte clinique, les constantes érythrocytaires et la ferritinémie, un bilan plus complet doit être réalisé afin de rechercher une autre cause (excès de destruction ou défaut de production) : dosage de l'haptoglobine et de la bilirubine. L'électrophorèse de l'Hb à la recherche d'une bêta-thalassémie hétérozygote n'est contributive que si la ferritine sérique est normale ; elle n'apporte pas d'information pour le diagnostic d'alphathalassémie. La drépanocytose homozygote est généralement richement symptomatique et reconnue dès l'analyse du frottis sanguin par la présence de drépanocytes. Ces femmes posent le problème d'une prise en charge spécifique. En revanche, les formes hétérozygotes sont asymptomatiques et reconnues par l'électrophorèse de l'Hb. Un examen parasitologique des selles à la recherche d'une helminthiase hématophage peut être utile chez les femmes en provenance d'une région endémique.

Diagnostic d'une carence martiale

Le dosage de la ferritine sérique permet d'évaluer l'état des réserves en fer mobilisable [1]. Un taux inférieur à 30 $\mu\text{g/l}$ témoigne de réserves inexistantes et définit la carence martiale. Celle-ci précède l'installation de l'anémie et les variations de la formule érythrocytaire qui sont plus tardives [10]. Une anémie ferriprive est, en général, associée à un taux effondré de la ferritine sérique, inférieur à 12 ou 15 $\mu\text{g/l}$ selon les normes du laboratoire. En cas de syndrome inflammatoire ou infectieux, la ferritinémie peut être augmentée ou faussement normale indépendamment de l'état des réserves et peut masquer une carence mais dans ce cas, il existe une élévation concomitante des autres marqueurs

de l'inflammation (*C-reactive protein*) [10,11]. Parmi les autres marqueurs de la carence martiale, l'augmentation de la capacité totale de fixation et des récepteurs solubles de la transferrine associée à la diminution de son coefficient de saturation semblent être le mieux corrélées à l'anémie ferriprive, plus que la baisse du fer sérique. Le dosage de la ferritine sérique suffit le plus souvent à affirmer la carence martiale lorsque son taux est effondré (inférieur à 30 µg/l). En revanche, une baisse modérée du taux, restant supérieur à 70 µg/l en début de grossesse ou à 40 µg/l à partir du sixième mois, n'est que le témoin de la redistribution du fer du pool des réserves vers le pool fonctionnel [5]. Une hyperplaquettose modérée, plus importante en cas d'inflammation, peut être également présente.

En cas de défaut d'apport nutritionnel, une carence en folates est fréquemment associée à celle en fer [24]. Dans ce cas, l'anémie est rarement macrocytaire (VGM > 100 µ³) mais plutôt normocytaire et non régénérative. Le dosage des folates érythrocytaires n'est pas nécessaire et une supplémentation en vitamine B9 doit être envisagée en cas de carence nutritionnelle multiple évidente. En revanche, la présence d'une anémie macrocytaire isolée ou associée à des anomalies des autres lignées sanguines doit faire réaliser un bilan spécifique.

En tenant compte de l'hémodilution physiologique, l'anémie pendant la grossesse est définie par un taux d'Hb inférieur à 11g/dl aux premier et troisième trimestres et inférieur à 10,5g/dl au deuxième trimestre. Une carence martiale est définie par un taux de ferritine sérique inférieur à 30 µg/l. Une anémie ferriprive est, en général, associée à un taux de ferritine sérique effondré, inférieur à 12–15 µg/l. En raison de la grande fréquence de l'anémie ferriprive et des modifications tardives des constantes érythrocytaires, un dosage de la ferritine sérique doit être réalisé devant toute anémie chez la femme enceinte.

Quand réaliser le dépistage d'une anémie et/ou d'une carence martiale ?

Le dépistage de l'anémie par une numération formule sanguine (NFS) est obligatoire au sixième mois de la grossesse (décret du 14 février 1992). Dans les situations à risque de carence, cette date est parfois trop tardive pour rétablir un taux d'Hb et des réserves ferriques satisfaisantes au moment de l'accouchement.

Situations cliniques à risque de carence en fer chez la femme enceinte

Une carence martiale peut être la conséquence d'un apport alimentaire et/ou d'un stock martial préalables insuffisants pour couvrir les besoins accrus de la grossesse. Dans certaines populations européennes, jusqu'à 40% des femmes en âge de procréer ont un taux de ferritine sérique inférieur à 30 µg/l traduisant l'effondrement de leurs réserves en fer [4,5]. Celui-ci peut être favorisé par plusieurs situations cliniques qu'il est essentiel de dépister le plus tôt possible au cours de la grossesse [1] :

- ménorragies préexistantes à la grossesse (pertes martiales supérieures à 15 mg par mois) pouvant être en rapport avec un dispositif intra-utérin au cuivre ;
- troubles du cycle (fréquents chez les adolescentes) ;
- grossesses rapprochées et grande multiparité (absence de reconstitution d'un stock martial suffisant) ;
- grossesses gémellaires (besoins accrus pour le développement fœtal)
- carence d'apports nutritionnels en cas de précarité socioéconomique, femmes issues de pays en voie de développement (effet combiné des infections parasitaires), régime alimentaire insuffisant en fer animal (végéta-liennes)
- défaut d'absorption lié à une maladie intestinale chronique inflammatoire, à une résection digestive chirurgicale (duodénum, jéjunum) ou par chélation lors de l'absorption associée d'antiacides, phosphates, phytates (contenus dans le thé ou le café), géophagie de certaines coutumes ethniques.

Une NFS doit être réalisée à la première consultation de la grossesse, idéalement avant la conception, chez les femmes à risque de carence martiale afin de mettre en place précocement un traitement martial adapté. Un dosage de la ferritine sérique est associé afin d'évaluer l'état précis des réserves martiales et de justifier une supplémentation martiale en cas de taux inférieur à 30 µg/dl.

La carence martiale est fréquente chez la femme en âge de procréer. Le dépistage précoce des situations à risque doit être réalisé, idéalement avant la grossesse.

Prévention de l'anémie par carence martiale : mesures diététiques

Une alimentation équilibrée apportant au moins 2000 kilocalories par jour doit pouvoir faire face aux besoins en fer d'une grossesse normale chez une femme non carencée avant la conception. Il est donc essentiel de promouvoir, chez toute femme enceinte, une bonne information diététique afin que le régime alimentaire soit suffisamment varié sans exclusion des aliments d'origine animale. Les apports nutritionnels conseillés en fer sont respectivement de 20 et 30 mg par jour au cours des deux premiers et du troisième trimestre. Ils sont essentiellement assurés par la viande et le poisson dont le fer héminique possède le meilleur coefficient d'absorption intestinale (25% contre seulement moins de 5% pour le fer non héminique des végétaux).

Les apports alimentaires en fer sont pourtant souvent considérés comme insuffisants dans les pays occidentaux. Une étude nutrition santé a été réalisée en 2006 et 2007 par l'Institut national de veille sanitaire auprès d'un échantillon national représentatif de 3115 adultes et 1675 enfants (www.invs.sante.fr/nutrition). Cinquante-quatre et 32% des femmes âgées de 18 à 74 ans consommaient respectivement de la viande une à deux fois par jour et du poisson au moins deux fois par semaine, correspondant aux repères de consommation du Programme national nutrition santé. Dans cet échantillon, respectivement 13,5%, 6,8% et 3% des femmes en âge de procréer étaient carencées en fer (ferritine sérique inférieure à 15 µg/l), en folates (folates

plasmatiques inférieurs à 3 ng/ml) et présentaient une anémie ferriprive (taux d'Hb inférieur à 12 g/dl).

L'utilisation du guide «La santé vient en mangeant» de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé est recommandée par la HAS afin d'aider les femmes enceintes dans leur régime alimentaire (http://www.inpes.sante.fr/espace_nutrition/guide) [25].

L'entretien du quatrième mois doit être considéré comme un moment privilégié pour délivrer des conseils diététiques et dépister les situations de carence alimentaire.

Une alimentation variée et équilibrée doit être encouragée afin de permettre des apports en fer suffisants pour couvrir les besoins de la grossesse.

Prévention de l'anémie par carence martiale : place de la supplémentation

Depuis plus de 30 ans, de nombreux essais randomisés contrôlés ont montré qu'une supplémentation systématique pendant les deux derniers trimestres de la grossesse, à des doses variables en fer (20 à 200 mg par jour), permettait de reconstituer les réserves martiales et de diminuer la prévalence de l'anémie ferriprive en fin de grossesse par rapport au placebo [1,3]. Ces résultats et le fait qu'un grand nombre de femmes en âge de procréer soient carencées, ont incité plusieurs sociétés savantes occidentales (CDC américaines, Danemark, Suède), ainsi que l'OMS à recommander une supplémentation systématique à des doses variant de 20 à 40 mg de fer par jour dès la première visite ou à partir de 20 SA [1,2]. Cette politique paraît licite dans les pays en voie de développement où sévissent la malnutrition et certaines parasitoses responsables d'anémie et où la réalisation d'examen biologiques de dépistage est illusoire. Dans les pays industrialisés, beaucoup de femmes enceintes font l'objet de cette habitude de prescription de la part des professionnels de santé en raison d'une certaine conviction sur ses bénéfices et son innocuité, mais aussi de son faible coût. Le dépistage des situations à risque de carence et l'information sur les besoins nutritionnels spécifiques de la grossesse sont souvent délaissés au profit de cette supplémentation systématique « facile ».

Bénéfices de la supplémentation systématique en fer

En 2009, une méta-analyse de la Cochrane Database a colligé 49 essais randomisés (23 200 patientes) ayant évalué l'impact et l'innocuité de la supplémentation en fer systématique (associée ou non à de l'acide folique) sur la santé de la femme enceinte et du nouveau-né [26]. La méthodologie des essais retenus par les auteurs était très hétérogène et le plus souvent de qualité insuffisante. Les critères étudiés étaient le plus souvent limités aux paramètres biologiques maternels. La supplémentation quotidienne en fer améliorait significativement les taux moyens d'Hb avant et après l'accouchement, diminuait les risques de carence martiale à terme (six essais, 30 vs 55 %, RR 0,44 IC 95 % 0,3–0,7), d'anémie à terme définie par un taux d'Hb inférieur à 11 g/dl (14 essais, 5 vs 15 %, RR 0,27 IC 95 % 0,2–0,4) et d'anémie ferriprive à terme (six essais, 5 vs 15 %, RR

0,33 IC 95 % 0,2–0,7) par rapport au placebo. Le risque de transfusion sanguine était également diminué au cours de la grossesse (trois essais, 1,6 vs 2,7 %, RR 0,6 IC 95 % 0,4–0,9) et les taux moyens de ferritine sérique à trois et six mois de vie chez les enfants de mères supplémentées étaient plus élevés. En revanche, les effets indésirables étaient plus fréquents en cas de supplémentation par rapport au placebo (huit essais, 25 vs 4 %, RR 3,9 IC 1,2–12,6). Cette méta-analyse ne retrouvait aucune différence significative entre les deux groupes concernant les risques maternels (anémies sévères à terme et du post-partum, infections, prééclampsies, césariennes, hémorragies du post-partum) et néonataux (poids de naissance inférieurs à 2500 g, prématurité, mortalité périnatale, admissions en unité de soins intensifs). L'apport quotidien conjoint de fer et d'acide folique permettait de diminuer significativement par rapport au placebo les taux de nouveau-nés de faible poids (un essai, RR 0,88 IC 95 % 0,8–0,97), d'anémies à terme (trois essais, 8 vs 35 %, RR 0,27, IC 95 % 0,12–0,56), d'anémies sévères (taux d'Hb inférieur à 7 g/dl) au cours des deux derniers trimestres (quatre essais, RR 0,11 IC 95 % 0,01–0,83) et d'anémies modérées du post-partum (trois essais, 3 vs 13 %, RR 0,34 IC 95 % 0,17–0,69) [26].

La supplémentation systématique en fer permet de corriger les paramètres hématologiques maternels mesurés (réserves martiales, taux moyen d'Hb) et de diminuer la prévalence des anémies ferriprives à terme sans pour autant réduire les risques de complications maternelles et périnatales liées à l'anémie.

Risques de la supplémentation en fer

L'administration de fer a longtemps été considérée comme inoffensive pour la santé de la mère et de l'enfant. Elle présente, en fait, des effets indésirables non négligeables [27]. Les effets secondaires digestifs peuvent concerner jusqu'à 25 % des patientes recevant une supplémentation systématique et sont d'autant plus fréquents que la dose en fer administrée est élevée (supérieure à 60 mg par jour) [26]. Une étude randomisée danoise trouvait, cependant, des taux similaires de troubles digestifs lorsque la supplémentation était comprise entre 20 à 80 mg par jour [28].

Fer et stress oxydatif

Le traitement martial exposerait selon certains auteurs à des effets oxydatifs potentiels pouvant favoriser la survenue de maladies gravidiques telles que la prééclampsie, le retard de croissance intra-utérin ou le diabète gestationnel [27,29–31]. En effet, le fer libre est un puissant pro-oxydant responsable de la production de radicaux libres favorisant l'apoptose cellulaire. Physiologiquement, il n'existe pas de fer libre dans l'organisme mais uniquement lié à une protéine de transport dans le sang (transferrine) et à la ferritine dans les tissus [32]. La grossesse normale se caractérise, elle-même, par un état pro-inflammatoire physiologique ayant pour origine un stress oxydatif placentaire (production mitochondriale de radicaux libres) [29]. En cas de prééclampsie, la libération excessive par le placenta ischémié de molécules vasoactives et pro-inflammatoires dont certains marqueurs du stress oxydatif (radicaux libres, lipides oxydés) induit une réaction inflam-

matoire systémique inappropriée et un dysfonctionnement généralisé de l'endothélium vasculaire [33]. L'augmentation du risque de prééclampsie en cas de supplémentation (30 à 50 mg/jour) n'était, cependant, pas constatée dans deux essais (777 patientes non anémiées) colligés par la méta-analyse de la Cochrane Database [26]. Une étude randomisée chinoise (1164 femmes dont le taux d'Hb était compris entre 8 et 14 g/dl au début du second trimestre) n'observait pas non plus d'augmentation du taux de diabète gestationnel à 28 SA en cas de supplémentation (60 mg par jour) par rapport au placebo [34]. Les risques de complications gravidiques liés à une majoration du stress oxydatif provoquée par une surcharge martiale ne sont donc pas démontrés actuellement. De plus, il existe des mécanismes physiologiques de régulation du métabolisme du fer, permettant une inhibition de l'absorption intestinale du fer alimentaire et du recyclage du fer héminique des macrophages en cas de surcharge martiale via une augmentation de l'expression de l'hormone peptidique hepcidine, celle-ci étant à l'inverse diminuée en cas de carence martiale [32].

Fer et « hémococoncentration »

Un taux d'Hb supérieur à 13 g/dl à terme est retrouvé chez plus de la moitié des femmes supplémentées en fer (dix essais, 54 vs 38 % en cas de placebo, RR 2,62 IC 95 % 1,2–5,7), d'autant plus fréquemment que l'administration a été débutée précocement (avant 20 SA) et que la dose était élevée (supérieure à 60 mg par jour) [26]. Il n'existait pas de lien entre supplémentation martiale, taux d'Hb supérieur à 13 g/dl et survenue d'une maladie placentaire vasculaire. Or une hémococoncentration, ou plutôt une expansion du volume plasmatique inadéquate, engendrant une augmentation de la viscosité sanguine peut entraîner une altération de la perfusion utéroplacentaire et une dysfonction endothéliale [29,31]. Plusieurs études de cohorte ont observé qu'une élévation du taux d'Hb supérieure à 13 ou 14,5 g/dl au cours des deux derniers trimestres de la grossesse était associée à une augmentation significative des risques de prématurité, de maladie hypertensive gravidique et de retard de croissance intra-utérin [16,17,35,36]. Une étude randomisée iranienne incluant 727 femmes non anémiées (taux d'Hb supérieur à 13,2 g/dl) a comparé un groupe recevant 50 mg de fer par jour à partir du début du second trimestre à un groupe placebo [37]. Dans le groupe supplémenté, il existait un excès significatif de faibles poids de naissance (15 vs 10 %, $p=0,03$) et de maladies hypertensives gravidiques (2,7 vs 0,8 %, $p=0,05$).

Les risques de surcharge martiale sont faibles aux doses préconisées sauf en cas d'hémochromatose ou de cirrhose préexistantes, situations cependant rares pendant la grossesse. La prévalence de l'hémochromatose en France est estimée à moins d'un cas pour mille [38]. À l'inverse, une vigilance s'impose chez les femmes thalassémiques présentant une anémie microcytaire sans carence martiale (ferritine sérique normale) car la supplémentation est inutile, voire délétère.

La supplémentation en fer est responsable d'effets secondaires fréquents mais surmontables. Il n'est actuellement pas prouvé qu'un traitement martial puisse contribuer à la majoration du stress oxydatif et à ses conséquences sur la grossesse. La supplémentation systématique entraîne

fréquemment des taux d'Hb supérieurs à 13 g/dl en fin de grossesse. Alors qu'une hémococoncentration peut favoriser la naissance d'enfants de faible poids et la survenue de maladies hypertensives gravidiques, il n'est actuellement pas prouvé qu'il existe une relation entre ces risques et la supplémentation martiale.

Dans quelles situations, une supplémentation en fer doit être envisagée ?

En raison de bénéfices non démontrés pour la santé de la mère et de l'enfant, la supplémentation systématique en fer au cours de la grossesse n'est pas justifiée en l'absence de carence martiale avérée. La décision de prescription doit inciter une certaine vigilance et faire appliquer le principe de précaution. Les doses minimales et suffisantes pour couvrir les besoins nutritionnels, doivent être privilégiées (20 à 40 mg par jour de fer métal) tandis que des doses plus importantes (60 à 80 mg par jour) doivent être réservées aux traitements visant à corriger une carence avérée (taux de ferritine sérique inférieur à 30 µg/l) ou une anémie ferriprive. De plus, une supplémentation à des doses élevées de 60 à 80 mg par jour chez des femmes ayant un taux d'Hb normal ne préviendraient pas mieux l'anémie ferriprive que des doses plus faibles de 30 à 40 mg par jour [3].

Les recommandations pour la pratique clinique (RPC) du Collège national des gynécologues obstétriciens français (CNGOF), écrites en 1997, concluaient qu'il n'y avait pas de justification à la supplémentation en fer systématique des femmes enceintes en dehors des cas avérés de carence martiale [39]. En dépit du fait qu'un grand nombre de femmes enceintes françaises n'ont pas un apport en fer alimentaire suffisant, le CNGOF estimait que l'augmentation physiologique des capacités d'absorption du fer pendant la grossesse et la mise en place d'une politique d'éducation diététique et nutritionnelle devaient pouvoir satisfaire les besoins en fer de la femme enceinte en l'absence de carence martiale préalable. En 2004, les RPC de la Haute Autorité de Santé « comment mieux informer les femmes enceintes » stipulaient « qu'une alimentation saine, variée et équilibrée était recommandée durant la grossesse. En cas d'alimentation variée et équilibrée, aucun complément alimentaire multivitaminé n'était nécessaire. Il était inutile de proposer de façon systématique des compléments en fer aux femmes enceintes, ne profitant ni à la santé de la mère ni à celle du fœtus et pouvant avoir des effets indésirables pour la mère (recommandation de grade A). Dès le début de la grossesse, le recueil d'information doit permettre de repérer les carences martiales et dès lors de proposer un hémogramme » [25].

En termes de bénéfices–risques, une *supplémentation martiale ciblée ou sélective* paraît préférable à celle réalisée de manière systématique. Il est donc essentiel de dépister les femmes à risque de carence dès la première visite de la grossesse, idéalement avant la conception, puis de leur proposer une NFS associée au dosage de la ferritine sérique [25,39]. Le diagnostic d'anémie ferriprive débouche sur un traitement martial. La découverte de réserves en fer basses ou effondrées au premier trimestre associées à un taux d'Hb normal (carence martiale simple) fait discuter d'une supplémentation en fer dont la dose peut être

adaptée au taux sérique de la ferritine [40]. Un taux supérieur à 70 µg/l correspond à un stock martial normal et ne doit pas faire l'objet d'apports supplémentaires. Des taux compris entre 30 et 70 µg/l (réserves basses inférieures à 500 mg) et inférieurs à 30 µg/l (absence de réserves) amènent à proposer respectivement les doses de fer métal de 30 à 40 mg et 80 à 100 mg par jour [41].

La supplémentation systématique n'est pas recommandée en raison de l'absence de preuves de bénéfices cliniques sur la santé de la mère et de l'enfant. Il est, en revanche, essentiel de dépister le plus tôt possible, idéalement en préconceptionnel, les femmes à risque de carence martiale par un interrogatoire détaillé sur les antécédents, le statut socioéconomique et le type de régime alimentaire. Dans ces situations à risque, un bilan biologique a minima, comprenant hémogramme et dosage de la ferritine sérique, permet de confirmer le diagnostic d'anémie et/ou de carence martiale et de mettre en place une supplémentation ciblée et adaptée.

Place de la polysupplémentation

De nombreuses préparations contenant de multiples vitamines (A, B1, B6, B9, B12, D et E) et minéraux (fer, zinc, calcium, etc.) sont disponibles sur le marché. Celles-ci contiennent le plus souvent de faibles doses de fer, inférieures à 20 mg par jour, insuffisantes à corriger une carence martiale (ferritine sérique inférieure à 30 µg/l) [1]. La biodisponibilité du fer au sein de ces suppléments multivitaminiques et minéraux a été très peu évaluée [1]. Leur prise est conseillée au moment des repas, ce qui peut altérer leur absorption intestinale, sachant que de nombreux composants alimentaires diminuent celle du fer (polyphénols, phytates contenus dans le thé et le café) et que de nombreux minéraux cations divalents partagent avec le fer la même protéine transporteuse intestinale (calcium, zinc, cuivre) [1].

Traitement de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse

Le traitement de la carence martiale repose sur l'administration de fer soit orale, sous la forme de sels de fer ferreux, soit parentale sous la forme de fer injectable lié à un sucre. Ce traitement doit toujours être associé au rappel des conseils diététiques afin de privilégier l'apport de fer alimentaire (viande, poisson, jaune d'œuf, fruits secs, céréales).

Principes du traitement martial

Dans la majorité des cas, l'administration orale de sels de fer ferreux est suffisante pour corriger la carence martiale mais son effet sur le taux d'Hb est progressif. Elle doit être le *traitement de première intention* en cas d'anémie ferriprive légère (taux d'Hb compris entre 9 et 10,5 g/dl) [1,39].

Biodisponibilité des sels de fer

Les sels de fer ferreux se dissocient rapidement au niveau de l'estomac, puis restent sous forme soluble dans le duodéno-

jéjunum pour y être absorbés (environ 10 à 20% en fonction de la sévérité de la déplétion martiale) [11]. Il existe une corrélation inverse entre le taux de ferritine sérique et le coefficient d'absorption intestinale du fer si bien qu'en cas d'anémie ferriprive, la biodisponibilité est rapidement importante pendant les deux premières semaines, puis décroît [5]. L'absorption des sels de fer est favorisée par l'ingestion à jeun (au lever ou environ une heure avant les repas) et par la prise concomitante de vitamine C [42].

Tolérance des sels de fer

L'effet pro-oxydatif des ions fer libérés dans la lumière intestinale peut entraîner la production de radicaux libres à l'origine de lésions de la muqueuse entérocytaire et des effets secondaires digestifs : coloration en noir des selles, diarrhée, constipation, douleur et distension abdominales [41]. Ils sont, en général, doses-dépendants et peuvent être responsables d'une mauvaise observance du traitement. En cas d'intolérance digestive, une prise au moment du repas ou une diminution de la posologie peut être proposée en sachant que la durée du traitement sera plus longue.

Posologie et durée du traitement curatif par sels de fer

Établie à partir des résultats d'études anciennes et non réalisées chez la femme enceinte (ne tenant donc pas compte de l'augmentation des capacités d'absorption liée à la grossesse), la dose optimale de sels de fer ferreux exprimée en fer élément ou métal est traditionnellement de 2 à 3 mg/kg par jour, soit 100 à 200 mg par jour, afin de corriger le taux d'Hb et de reconstituer les réserves martiales (environ 500 mg) [1,11]. Le **Tableau 1** regroupe les différentes préparations de sels de fer disponibles sur le marché et leur concentration unitaire en fer métal. Une étude randomisée récente a comparé les bénéfices et l'innocuité de trois doses quotidiennes de fer métal (20, 40 et 80 mg) chez 180 femmes enceintes présentant une anémie ferriprive au deuxième trimestre (taux d'Hb inférieur à 11 g/dl) [43]. La dose de 80 mg par jour permettait d'obtenir au bout de huit semaines un taux d'Hb moyen plus élevé ($p=0,006$) que les doses plus faibles mais le taux d'anémie résiduel en fin de traitement était identique entre les trois groupes. Les effets secondaires digestifs étaient significativement plus fréquents avec la dose de 80 mg par jour [43].

La posologie instaurée doit tenir compte de la sévérité de la carence martiale, du terme de la grossesse (dont dépend le coefficient d'absorption intestinale) mais aussi de la tolérance digestive moindre de la femme enceinte (fréquence des nausées et vomissements en début de grossesse et du reflux gastro-œsophagien). Le traitement doit être prolongé pendant trois à six mois pour corriger le taux d'Hb et reconstituer le stock en fer. Il est donc essentiel de dépister les femmes à risque le plus tôt possible en début de grossesse afin de pouvoir obtenir un taux d'Hb optimal au moment de l'accouchement.

Évaluation de l'efficacité du traitement martial

Il n'est pas nécessaire de surveiller biologiquement l'efficacité du traitement avant plusieurs semaines (huit semaines). La « crise réticulocytaire » attendue au bout de sept à dix jours est généralement modeste, voire absente en cas de carence martiale [11]. Un traitement martial débuté

Tableau 1 Préparations de sels de fer disponibles pour l'administration orale (préparations polyvitaminiques exclues).
Oral route iron prescriptions available (prescriptions with added vitamins excluded).

Spécialité commerciale	Sel de fer (molécule associée)	Concentration unitaire en fer métal en mg (molécule associée en mg)
Ascofer® gélule	Ascorbate ferreux	33
Fero-Grad® comprimé	Sulfate ferreux (+ acide ascorbique)	105 (500)
Fumafer® comprimé	Fumarate ferreux	66
Fer UCB® ampoule buvable	Chlorure ferreux (+ acide ascorbique)	50 (100)
Tardyferon® 80 mg comprimé	Sulfate ferreux	80
Tardyferon B9® comprimé	Sulfate ferreux (+ acide folique)	50 (0,35)
Timoferol® gélule	Sulfate ferreux (+ acide ascorbique)	50 (30)
Tot'Hema® ampoule buvable	Gluconate ferreux	50

au premier trimestre pourra faire l'objet d'un contrôle de l'hémogramme et de la ferritine sérique lors du bilan du sixième mois. De même, un traitement débuté à ce terme de la grossesse sera contrôlé au neuvième mois afin de juger de son efficacité avant l'accouchement. Si les objectifs thérapeutiques (taux d'Hb supérieur à 10,5 g/dl ; normalisation de la ferritinémie) ne sont pas atteints, il faut réévaluer l'observance et la tolérance du traitement oral, éliminer une malabsorption intestinale par interaction médicamenteuse (prise d'antiacides, fréquente pendant la grossesse) et remettre en cause l'anémie par carence d'apports (éliminer une maladie intestinale inflammatoire et un saignement occulte d'origine digestive ou gynécologique). Une fois les causes de l'absence de réponse thérapeutique éliminées, il est discuté de majorer la posologie de sels de fer ou de revoir le mode d'administration (voie parentérale selon le taux d'Hb et l'évaluation du risque hémorragique de l'accouchement). En revanche, si les objectifs thérapeutiques sont atteints (correction de l'anémie), une supplémentation est poursuivie à des doses plus faibles (30–40 mg par jour) [1].

L'administration conjointe d'acide folique peut se justifier par l'augmentation des besoins liée à l'érythropoïèse, d'autant plus que la carence alimentaire responsable de l'anémie est le plus souvent multiple et inclut également le manque d'apport en folates. Une étude randomisée multicentrique menée en double insu parmi 371 femmes présentant une anémie ferriprive (taux d'Hb inférieur à 11 g/dl) entre 14 et 27 SA a montré que 0,375 mg par jour d'acide folique associé à 80 mg par jour de fer métal permettait d'obtenir une augmentation du taux d'Hb moyen plus importante à deux mois (+0,62 g/dl, $p=0,005$) que la même dose de fer prise isolément [44]. En analyse multivariée, cet effet positif était indépendant des taux sériques de ferritine et de folates.

Le traitement martial de première intention en cas d'anémie ferriprive légère repose sur l'administration orale de sels de fer à doses suffisantes et prolongées pendant toute la durée de la grossesse. La prise associée d'acide folique permettrait de potentialiser l'érythropoïèse.

Bénéfices du traitement martial pour la santé périnatale

L'anémie ferriprive au cours de la grossesse peut être responsable de conséquences néfastes sur la santé de la mère (mauvaise tolérance des pertes sanguines de l'accouchement) et celle de l'enfant (prématurité et faible poids de naissance). Les bénéfices du traitement martial en termes d'amélioration des paramètres de santé périnatale sont encore incertains et sujets à controverse.

Une méta-analyse de la Cochrane, réalisée en 2007, a colligé 17 essais randomisés contrôlés ($n=2578$) parmi 101 études identifiées ayant comparé les effets de différents traitements de l'anémie ferriprive (taux d'Hb inférieure à 11 g/dl) sur la morbidité maternelle et périnatale [45]. Les essais retenus étaient de petite taille et de qualité méthodologique généralement faible. Les critères de jugement étaient le plus souvent limités aux paramètres hématologiques. L'analyse portait sur un large éventail de différents médicaments, doses et voies d'administration, rendant difficile la combinaison des données. L'administration orale de fer au cours de la grossesse réduisait significativement le taux d'anémie au deuxième trimestre (un essai, 125 femmes, 3 vs 84 %, RR 0,38 IC 95 % 0,26–0,55) et permettait une augmentation significative des taux moyens d'Hb (+0,8 g/dl, IC 95 % 0,62–0,98) et de ferritine sérique par rapport au placebo. Les bénéfices du traitement en fonction de la gravité de l'anémie n'ont pas pu être évalués. La correction des paramètres hématologiques était équivalente après une prise orale quotidienne et celle effectuée deux fois par semaine (un essai). Une corrélation positive entre la dose administrée et les effets indésirables digestifs a été observée dans une étude. La plupart des essais n'ont pas évalué de critères cliniques portant sur le pronostic obstétrical et périnatal et manquaient de données relatives aux effets indésirables associés à l'administration de fer [45].

Les données sont insuffisantes pour affirmer que le traitement martial permet d'améliorer le pronostic périnatal en cas d'anémie ferriprive au cours de la grossesse. L'administration orale de sels de fer améliore les para-

mètres hématologiques mais provoque souvent des effets indésirables gastro-intestinaux. Des études de bonne qualité et menées à grande échelle évaluant le pronostic périnatal et l'innocuité des traitements sont nécessaires.

Quelle est la place du traitement martial parentéral intraveineuse ?

Le traitement martial par voie orale reste le traitement de première intention de la majorité des anémies ferriprives, notamment celles de forme légère, les plus fréquentes (taux d'Hb compris entre 9 et 10,5 g/dl), en raison de leur facilité d'utilisation et de prescription (coût faible), de leur efficacité à corriger les paramètres hématologiques et de leur innocuité (effets indésirables sévères exceptionnels) [1]. Certaines situations cliniques peuvent, cependant, faire discuter l'administration parentérale de fer. La voie injectable i.v. est privilégiée en raison de la mauvaise tolérance clinique de la voie intramusculaire au niveau du site d'injection (douleurs, abcès, pigmentation cutanée) et systémique (fièvre, arthralgies, réactions allergiques potentiellement sévères) [45,46].

Indications du fer injectable

Le fer injectable peut être utilisé en *deuxième intention* en cas de non correction de l'anémie ferriprive après une durée de traitement oral variable selon le taux d'Hb initial (en général plusieurs semaines) et la dose administrée [1,46,47]. Une fois la persistance de la carence martiale confirmée (ferritine sérique effondrée), il faut rechercher les causes d'une absence de réponse thérapeutique comme nous l'avons décrit précédemment.

Le fer injectable peut également se discuter en *première intention* dans les situations cliniques où la correction des paramètres hématologiques doit être rapide en cas d'anémie ferriprive modérée à sévère (taux d'Hb inférieur à 9 g/dl) associée à une mauvaise tolérance maternelle liée à la gravité de l'anémie (en général, pour un taux d'Hb inférieur à 7 g/dl), à une comorbidité cardiopulmonaire et ne nécessitant pas de correction urgente de l'oxygénation tissulaire et de l'érythropoïèse par une transfusion globulaire. La proximité du terme associée à une situation obstétricale à haut risque hémorragique (anomalie d'insertion placentaire) ou le refus d'une transfusion globulaire non vitale (témoins de Jéhovah) sont également des indications au traitement parentéral en cas d'anémie modérée à sévère [1,46,47].

Bénéfices et risques du fer injectable pendant la grossesse

Les bénéfices attendus de l'administration de fer injectable sont de favoriser une reconstitution plus rapide des réserves martiales et de potentialiser de manière optimale l'érythropoïèse physiologique en apportant une quantité importante de fer rapidement biodisponible (plus de 90 % du fer administré est incorporé aux érythrocytes après trois semaines) [48].

L'administration parentérale permet d'éviter les effets secondaires digestifs spécifiques des sels de fer mais peut être responsable d'effets indésirables potentiellement graves (réactions allergiques) nécessitant une perfusion en

milieu hospitalier. Les fers dextrans injectables peuvent être responsables de chocs anaphylactiques (0,6 à 2,3 %) et de bronchospasmes (0,2 à 0,3 %) [46]. Leur usage paraît donc limité depuis l'apparition sur le marché des fers sucroses (saccharose ou polymaltose), peu allergisants, bien tolérés en perfusion lente et facilement administrables après dilution suffisante [46,49].

L'efficacité et la tolérance des fers sucroses en cas d'anémie ferriprive pendant la grossesse (taux d'Hb entre 8 et 10 g/dl au début du troisième trimestre) ont été évaluées par deux études randomisées récentes de faible puissance [50,51]. En réunissant leurs résultats, l'administration par voie i.v. de fer saccharose était associée à une correction plus rapide des paramètres hématologiques qu'après l'administration de sels de fer (taux moyen d'Hb significativement plus élevé à quatre semaines, +0,60 g/dl IC 95 % 0,33–0,87) [45]. D'après cette méta-analyse, les effets indésirables digestifs étaient moins fréquents (trois essais, RR 0,33 IC 95 % 0,15–0,74) avec l'usage du fer injectable. En revanche, les données relatives aux effets secondaires allergiques étaient insuffisantes [45]. De même, il n'existait pas de différence entre fer saccharose et sels de fer concernant le pronostic périnatal (poids de naissance, mortalité néonatale) et maternel (prééclampsie, césarienne, anémie du post-partum et transfusion sanguine) [45,50,51].

Dans une étude randomisée ayant inclus 260 femmes enceintes non anémiées (taux d'Hb supérieur à 10,9 g/dl) entre 21 et 24 SA, l'administration de deux à trois doses de 200 mg de fer saccharose et celle de 80 mg par jour de sels de fer pendant les deux derniers trimestres donnait des résultats similaires en termes de taux d'anémie en fin de grossesse et de pronostic maternel (transfusions, jours d'hospitalisation) [52]. En revanche, le nombre de femmes ayant un stock martial reconstitué avant l'accouchement (ferritine sérique supérieure à 50 µg/l) était plus élevé en cas de supplémentation injectable (49 versus 14 %, $p < 0,001$). Les effets secondaires étaient également moins fréquents dans ce groupe (31 versus 60 %, $p < 0,001$) et aucun accident allergique n'était décrit par les auteurs [52].

Le fer injectable saccharose permet une correction plus rapide des paramètres hématologiques que l'administration orale de sels de fer. Ses bénéfices pour la santé de la mère et de l'enfant ne sont pas démontrés. Son utilisation pendant la grossesse est discutée au cas par cas selon les situations cliniques (intolérance majeure des sels de fer de l'anémie, malabsorption, nécessité de correction rapide du taux de l'Hb en cas de risque hémorragique élevé ou de mauvaise tolérance maternelle de l'anémie).

Principes d'utilisation du fer injectable

Le complexe d'hydroxyde de fer saccharose possède l'autorisation de mise sur le marché chez la femme enceinte à partir du deuxième trimestre. Il s'agit d'une préparation injectable par voie intraveineuse contenant 100 mg de fer élément par ampoule de 5 ml. Cette forme galénique est beaucoup mieux tolérée que les complexes de fer-dextran, des effets indésirables étant exceptionnellement observés [49]. La posologie recommandée chez l'adulte est en moyenne de 100 à 200 mg par perfusion (pour 100 mg de fer, dilution dans 100 ml de sérum salé isotonique et

perfusion i.v. lente sur 30 minutes), une à trois fois par semaine, en respectant un intervalle de 48 heures entre chaque injection et sans dépasser 300 mg par injection [49]. La dose totale à administrer ne doit pas excéder la restauration des réserves en fer et peut être calculée avec la formule suivante : apports en fer (mg) = (Hb cible – Hb actuelle) (g/dl) × poids corporel (kg) × 2,4 + dose nécessaire à la reconstitution des réserves en fer (500 mg). Il convient donc de confirmer la réalité de la déplétion des stocks endogènes de fer avant le début du traitement (mesure de la ferritinémie). Les préparations à base de fer administrées par voie parentérale peuvent être responsables de réactions anaphylactoïdes très rares (moins d'un cas pour mille) mais justifiant leur usage en milieu hospitalier. Une injection trop rapide du produit peut également provoquer une chute tensionnelle (attribuée à la libération rapide du fer de sa forme complexe). Les effets indésirables le plus fréquemment rapportés sont les suivants : altération transitoire du goût (goût métallique), hyperthermie, frissons, réactions au site d'injection, nausées, vomissements, hypotension, bronchospasme, réactions cutanées. L'extravasation du produit au site d'injection peut provoquer une inflammation douloureuse, un abcès stérile et une pigmentation définitive de la peau [53].

Le complexe d'hydroxyde de fer carboxymaltose (500 mg de fer élément par ampoule de 10 ml), actuellement non commercialisé en France, semble être un traitement prometteur car permettant l'administration de doses élevées de fer élément (jusqu'à 1000 mg) en une seule perfusion i.v. de 15 minutes, éventuellement renouvelée une fois par semaine en fonction du déficit martial [47,53]. L'efficacité et l'innocuité de cette molécule n'ont, cependant, pas encore été évaluées au cours de la grossesse.

Il n'y a pas lieu de poursuivre un traitement martial oral après une cure de fer injectable dont la dose administrée totale correspond à la reconstitution des réserves martiales [47,53].

Place de l'érythropoïétine (EPO) recombinante

L'utilisation combinée de l'EPO recombinante au fer injectable a surtout été évaluée dans le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale chronique et en cas de chirurgie à risque hémorragique majeur [49]. Dans une étude randomisée de faible puissance (40 femmes présentant une anémie ferriprive gravidique résistante aux sels de fer), l'EPO recombinante (300 UI/kg) n'apportait pas de bénéfice significatif à l'administration i.v. de fer saccharose (200 mg × 2/semaine) concernant les paramètres hématologiques (en dehors d'une élévation plus rapide du taux de réticulocytes et de l'hématocrite) et les besoins en transfusion sanguine [54].

En raison de l'absence de bénéfice clinique démontré et un coût élevé, l'administration concomitante d'EPO à un traitement martial n'a pas sa place dans le traitement de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse.

Prévention et traitement de l'anémie du post-partum

L'anémie du post-partum est habituellement définie par des taux d'Hb inférieurs à 10 g/dl dans les 48 premières

heures [47,55] et à 12 g/dl au cours des six semaines suivant l'accouchement [2,56]. Elle est la conséquence d'une anémie prénatale non corrigée et/ou d'une hémorragie du post-partum.

Prévalence, facteurs de risque et conséquences de l'anémie du post-partum

Dans une étude issue d'un registre périnatal unicentrique allemand, les prévalences respectives de l'anémie définie par un taux d'Hb inférieur à 10 g/dl et de celle de l'anémie sévère définie par un taux d'Hb inférieur à 8 g/dl étaient de 22 et 3 % dans les 24 à 48 heures suivant l'accouchement [55]. Dans une population américaine, les prévalences de la carence martiale et de l'anémie ferriprive, au cours des six mois suivant l'accouchement, étaient respectivement de 13 et 4 % [57].

Les pertes sanguines secondaires à un accouchement physiologique (respectivement moins de 500 et 1000 ml après un accouchement par voie vaginale et une césarienne) sont en grande partie compensées par l'expansion du volume sanguin. Pendant le post-partum, les besoins martiaux de l'organisme maternel sont faibles en raison de la mobilisation, puis du stockage du fer issu de la masse érythrocytaire accumulée au cours de la grossesse, cette épargne martiale étant ensuite entretenue par l'aménorrhée du post-partum [56]. Une prise en charge inadaptée de l'anémie anténatale (diagnostic tardif, traitement insuffisant) peut favoriser une mauvaise tolérance clinique de la spoliation sanguine liée à la délivrance et/ou la survenue d'une anémie du post-partum [56].

Plusieurs situations obstétricales présentes avant ou au moment de l'accouchement, peuvent néanmoins favoriser la survenue ou l'aggravation d'une carence martiale ou d'une anémie du post-partum. Dans une étude en population allemande, les facteurs de risque indépendants d'une anémie définie par un taux d'Hb inférieur à 8 g/dl au cours des 24 à 48 heures après l'accouchement étaient, après une analyse multivariée, les pertes sanguines estimées à plus de 1000 ml (1 % des accouchements, OR 74,7, $p < 0,001$), celles comprises entre 500 et 1000 ml (7 % des accouchements, OR 15,3, $p < 0,001$), le placenta prævia (OR 4,8, $p = 0,001$), l'origine africaine (OR 2,7, $p < 0,001$), l'anémie prénatale (OR 2,7, $p < 0,001$), la grossesse multiple (OR 2,2, $p < 0,001$), les saignements du troisième trimestre (OR 2,1, $p = 0,02$) et la macrosomie (OR 1,8, $p = 0,001$) [55]. La réalisation d'une césarienne prophylactique ou en urgence multipliait par deux le risque par rapport à la voie basse spontanée.

L'hémorragie du post-partum est donc la première cause d'anémie après la naissance. Elle complique environ 5 % des accouchements et demeure la première cause de mortalité maternelle en France dont environ les deux tiers seraient évitables [58,59]. La déglobulisation, puis la survenue de l'anémie du post-partum, peuvent se faire sur un mode aigu en cas d'hémorragie sévère du post-partum (avec retentissement hémodynamique pouvant engager le pronostic vital en l'absence de mesures thérapeutiques appropriées) [12] ou sur un mode plus insidieux le plus souvent en rapport avec des pertes sanguines sous-estimées au moment de l'accouchement (diminution du taux d'Hb post-natal par rapport à celui anténatal) [60].

En fonction de sa sévérité, l'anémie du post-partum non traitée est responsable de symptômes non spécifiques pendant les suites de la naissance : asthénie, fatigabilité, altération des performances physiques [56], troubles cognitifs et anxiodépressifs [61,62], moindre résistance aux infections [56], altération de la qualité de la relation mère-enfant favorisant des retards d'acquisition du nourrisson [56,62,63].

Prévention de l'anémie du post-partum

Elle repose avant tout sur le respect et la bonne application des RPC, établies en 2004, par le CNGOF sur la prévention et la prise en charge de l'hémorragie du post-partum [12].

L'anémie par carence martiale est significativement plus fréquente à un et six mois de l'accouchement chez les femmes non allaitantes car l'aménorrhée secondaire à l'allaitement maternel permet une épargne martiale (taux de ferritine sérique significativement plus élevé) [56]. Les besoins supplémentaires en fer liés à l'allaitement maternel (moins de 1 mg par jour) sont largement couverts par un apport alimentaire équilibré en fer et nettement inférieurs aux pertes martiales occasionnées par le retour des règles (25 mg de fer par cycle). Comme l'a recommandé l'ANAES en 2002, la supplémentation systématique des femmes allaitantes non anémiées n'est pas justifiée [64]. De plus, la concentration en fer dans le lait maternel est peu ou pas affectée par le statut nutritionnel maternel [64].

La prévention de l'anémie du post-partum repose sur la prise en charge optimale de l'hémorragie du post-partum telle que définie par les RPC 2004 du CNGOF. Il n'y a pas lieu de supplémenter les femmes allaitantes non anémiées.

Traitement de l'anémie du post-partum

Les risques potentiels d'accidents transfusionnels, d'allo-immunisation érythrocytaire, de transmission exceptionnelle d'agents infectieux mais aussi leur coût économique doivent faire réserver la *transfusion de concentrés globulaires* aux anémies les plus sévères (taux d'Hb inférieur à 7g/dl), en cas de mauvaise tolérance clinique maternelle ou de pronostic vital engagé [49,65].

En cas d'anémie du post-partum modérée (taux d'Hb entre 7 et 10g/dl), le traitement habituel repose sur l'*administration orale de sels de fer* comme pendant la grossesse [49]. Néanmoins, son efficacité est limitée par ses effets indésirables digestifs et la nécessité d'une parfaite compliance des patientes à l'égard du traitement. La correction d'une anémie du post-partum sévère (taux d'Hb inférieur à 7g/dl) peut prendre plusieurs mois malgré un apport oral optimal.

Le *fer injectable* se présente donc comme une alternative thérapeutique intéressante car plus rapidement efficace et dénuée d'effets indésirables majeurs [46,49,66]. Il a été montré qu'une chirurgie associée à des pertes sanguines importantes provoquait un état inflammatoire entraînant une mobilisation du fer de l'organisme, le rendant alors indisponible pour une érythropoïèse efficace malgré une élévation de l'EPO endogène [67]. Le syndrome inflammatoire observé dans le contexte postopératoire d'une césarienne peut également réduire considérablement

l'absorption intestinale du fer. Plusieurs essais cliniques réalisés en chirurgie ont montré que l'administration postopératoire de fer saccharose permettait d'accélérer l'érythropoïèse (élévation de l'Hb d'environ 0,30g/dl par jour contre 0,14g/dl par jour en cas de traitement oral) et de reconstituer plus rapidement les réserves martiales [49,66].

Concernant l'anémie du post-partum, plusieurs essais randomisés de faible puissance ont également montré les bénéfices et la bonne tolérance clinique des fers sucres injectables par rapport aux sels de fer oraux.

Une étude randomisée anglaise incluant 44 patientes présentant une anémie du post-partum (taux d'Hb inférieur à 9g/dl dans les deux jours suivant l'accouchement) a comparé le fer saccharose (200 mg i.v. à j2 et j4) au sulfate ferreux (400 mg par jour pendant six semaines) [68]. Les taux moyens d'Hb et de ferritine sérique étaient significativement plus élevés à j5 et j14 dans le groupe fer saccharose ($p < 0,01$), avec une élévation moyenne du taux d'Hb à j5 de +2,5g/dl contre 0,7g/dl dans le groupe sulfate ferreux. Le taux moyen d'Hb était comparable à j40 mais celui de la ferritine sérique était significativement plus élevé dans le groupe fer saccharose (42 vs 15 $\mu\text{g/l}$, $p < 0,05$). Concernant la tolérance, les effets secondaires étaient limités aux sensations de goût métallique (23%) et de flushs faciaux (18%) sans aucun accident hémodynamique décrit alors que dans le groupe sulfate ferreux, 33% des patientes ont présenté des troubles digestifs [68].

Un essai multicentrique norvégien a randomisé 128 femmes présentant une anémie sévère dans les deux jours suivant l'accouchement (taux d'Hb entre 6,5 et 8,5g/dl) en deux groupes : l'un recevant 600 mg i.v. de fer saccharose en trois injections quotidiennes suivis de 200 mg par jour de sulfate ferreux pendant cinq semaines et l'autre recevant uniquement 200 mg par jour de sulfate ferreux pendant 12 semaines [69]. Au bout de quatre semaines, le taux moyen d'Hb était identique entre les deux groupes, le taux moyen de ferritine sérique était significativement plus élevé dans le groupe fer saccharose mais devenait similaire à huit et 12 semaines. Le score de fatigue, seul critère clinique établi, était significativement meilleur au bout de quatre, huit et 12 semaines dans le groupe fer saccharose. Après exclusion des femmes ayant reçu une transfusion sanguine (taux identique dans les deux groupes), le fer saccharose permettait une élévation moyenne du taux d'Hb supérieure à 2g/dl plus fréquente à quatre semaines ($p = 0,04$) et un taux moyen d'Hb plus élevé à huit et 12 semaines ($p = 0,02$). Les effets indésirables étaient peu décrits dans l'étude, quel que soit le traitement reçu [69].

Dans une étude rétrospective française colligeant 270 femmes présentant une anémie sévère (taux d'Hb inférieur à 8g/dl) dans les deux jours suivant l'accouchement, l'usage du fer saccharose (100 à 200 mg par injection i.v., une à deux fois par semaine) avait permis de réduire d'un tiers le nombre des transfusions globulaires [70]. Les gains moyens en Hb à sept jours étaient respectivement de 2 et 1g/dl après un traitement par fer injectable et oral ($p < 0,004$). Parmi les 43 patientes ayant reçu du fer saccharose, les auteurs ont signalé un cas de choc anaphylactoïde attribué à une perfusion trop rapide [70].

En cas d'anémie du post-partum, le fer carboxymaltose (500 à 1000 mg par perfusion éventuellement répétée à une

semaine d'intervalle) permet également une correction plus rapide et importante des taux d'Hb et de ferritine sérique que l'administration quotidienne de sels de fer pendant six à 12 semaines [71–73]. L'élévation du taux d'Hb de 2 et de 3 g/dl est obtenue respectivement après un délai moyen de sept et 15 jours en cas de carboxymaltose et au bout de 14 et 28 jours en cas de sels de fer [71,72].

Une méta-analyse réalisée en 2004 pour la Cochrane Database n'avait pu colliger que six essais randomisés contrôlés ($n=411$) ayant comparé différents traitements de l'anémie du post-partum (fer injectable et oral, EPO) [74]. Ces études ne rapportaient que rarement des critères de jugement cliniques. L'apport combiné d'EPO recombinante et de fer injectable permettait d'augmenter plus efficacement le taux d'Hb moyen après deux semaines par rapport à l'administration seule de fer oral ou injectable (trois essais, $n=136$) mais ne diminuait pas les besoins en transfusion sanguine (deux essais, $n=100$) [74]. Depuis, d'autres auteurs ont observé une amélioration de la réponse hématologique au fer injectable par l'administration d'EPO en cas d'anémie sévère du post-partum (taux d'Hb inférieur à 8 g/dl), sans décrire d'effet délétère [75]. L'absence d'essais de grande puissance ayant évalué ses bénéfices cliniques et sa tolérance, ainsi que son coût doivent restreindre l'utilisation de l'EPO recombinée à des situations rares d'anémies sévères mal tolérées et associées à un refus de transfusion sanguine.

En cas d'anémie du post-partum, le fer sucrose injectable permet une correction de l'Hb et une restauration des réserves martiales plus rapides et importantes que les sels de fer. Le traitement parentéral a l'avantage

de pouvoir être réalisé sur une période courte, pendant l'hospitalisation du post-partum par exemple, d'être mieux toléré sur le plan digestif et ne semble pas présenter d'effets secondaires notables. Il est donc licite de discuter son indication en cas d'anémie du post-partum importante (taux d'Hb inférieur à 8 ou 9 g/dl), y compris en l'absence de mauvaise observance, d'intolérance aux sels de fer oraux ou de malabsorption. Lorsque le taux d'Hb est compris entre 5 et 7 g/dl, le choix entre transfusion sanguine et fer injectable dépend de la tolérance maternelle de l'anémie.

Conclusion

La prévention de l'anémie par carence martiale au cours de la grossesse repose sur l'information et l'éducation nutritionnelle de toute femme enceinte. Le dépistage précoce des situations cliniques à risque de carence martiale doit être réalisé dès la première consultation, idéalement en préconceptionnel. Un hémogramme et un dosage de la ferritine sérique doivent être alors proposés. Des réserves basses (ferritine sérique inférieure à 70 µg/l) ou une carence martiale avérée (ferritine sérique inférieure à 30 µg/l) sans anémie associée peuvent faire l'objet d'une supplémentation ciblée et adaptée. En revanche, la balance bénéfices–risques n'est pas en faveur de la supplémentation systématique.

L'anémie par carence martiale au cours de la grossesse répond à des critères diagnostiques stricts, variables en

Tableau 2 Possibilités thérapeutiques en cas d'anémie par carence martiale au cours de la grossesse et du post-partum en fonction des situations cliniques, des taux d'hémoglobine (Hb, en g/dl), de ferritine sérique et de la CRP.
Therapeutic options in case of iron deficiency anemia during pregnancy and post-partum depending on clinical history, hemoglobin, ferritin and CRP levels.

Anémie ferriprive prénatale			
	Hb < 7	7 ≤ Hb < 9	9 ≤ Hb < 11
<i>Grossesse normale</i>			
À distance du terme	Fer p.o. ou fer i.v.	Fer p.o.	Fer p.o.
À proximité du terme	Transfusion	Fer i.v.	Fer p.o.
<i>Risque hémorragique</i>			
À distance du terme	Fer p.o. ou fer i.v.	Fer p.o. ou i.v.	Fer p.o.
À proximité du terme	Transfusion	Fer i.v.	Fer p.o. ou fer i.v.
<i>Intolérance digestive et/ou non observance du fer oral</i>	Transfusion	Fer i.v.	Fer i.v.
Anémie ferriprive du post-partum			
	Hb ≤ 5	5 ≤ Hb < 7	7 ≤ Hb < 9–10
Ferritine basse	Transfusion	(Selon la tolérance) Transfusion ou fer i.v. avec corrections des réserves	Fer p.o. ou fer i.v. avec corrections des réserves
Ferritine et CRP normales	Transfusion	(Selon la tolérance) Transfusion ou fer i.v. sans corrections des réserves	Fer p.o. ou fer i.v. sans corrections des réserves
Ferritine élevée	Transfusion	Transfusion	Fer p.o. sauf si CRP normale

Adapté de F. Bayoumeu (données non publiées).

i.v. : intraveineux ; p.o. : per os.

fonction de l'âge gestationnel et nécessite l'élimination des autres causes d'anémies beaucoup plus rares.

Le traitement de première intention d'une anémie légère à modérée (taux d'Hb entre 9 et 10,5 g/dl), de loin la plus fréquente, repose sur l'administration à jeun de sels de fer, à doses efficaces (100 à 200 mg par jour), associée à une prise d'acide folique (0,4 mg par jour) et pendant une durée prolongée (trois à six mois).

Dans certaines situations, il peut être avantageux de passer à un traitement de fer par voie intraveineuse, notamment en cas d'impossibilité de mener correctement le traitement oral d'une anémie prononcée (taux d'Hb inférieur à 9 g/dl), en cas de mauvaise compliance, d'intolérance digestive, de nécessité de correction rapide de l'anémie en cas d'âge gestationnel avancé et d'accouchement à risque hémorragique. Au cours du post-partum immédiat, le fer injectable offre la possibilité d'un traitement plus rapide et mieux toléré sur le plan digestif que les sels de fer. Il peut être proposé en cas d'anémie du post-partum de sévérité moyenne (taux d'Hb entre 7 et 9 g/dl).

Le **Tableau 2** synthétise les possibilités thérapeutiques (orale ou injectable) en cas d'anémie par carence martiale au cours de la grossesse et du post-partum, en fonction de différentes situations cliniques, des taux d'Hb et de ferritine sérique.

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2008;87:949–59.
- [2] World Health Organization/United Nations University/UNICEF. Iron deficiency anemia, assessment. In: prevention and control: a guide for program managers. Geneva: WHO; 2001. p. 132.
- [3] Milman N, Bergholt T, Eriksen L, Byg KE, Graudal N, Pedersen P, 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.
- [4] Bothwell TH. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr* 2000;72:257S–64S.
- [5] Milman N. Iron and pregnancy – a delicate balance. *Ann Hematol* 2006;85:559–65.
- [6] Siddappa AM, Rao R, Long JD, Widness JA, Georgieff MK. The assessment of newborn iron stores at birth: a review of the literature and standards for ferritin concentrations. *Neonatology* 2007;92:73–82.
- [7] O'Brien KO, Zavaleta N, Abrams SA, Caulfield LE. Maternal iron status influences iron transfer to the fetus during the third trimester of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2003;77:924–30.
- [8] Rao R, Georgieff MK. Iron in fetal and neonatal nutrition. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:54–63.
- [9] Levy A, Fraser D, Katz M, Mazor M, Sheiner E. Maternal anemia during pregnancy is an independent risk factor for low birth-weight and preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;122:182–6.
- [10] Espanel C, Kafando E, Herault B, Petit A, Herault O, Binet C. Iron deficiency anaemia: clinical presentation, biological diagnosis and management. *Transfus Clin Biol* 2007;14:21–4.
- [11] Leporrier M, Seguin A. Iron deficiency anaemia. *Rev Prat* 2004;54:217–23.
- [12] CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique. Hémorragie du postpartum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2005;33:4S130–14S.
- [13] James AH, Patel ST, Watson W, Zaidi QR, Mangione A, Goss TF. An assessment of medical resource utilization and hospitalization cost associated with a diagnosis of anemia in women with obstetrical bleeding in the United States. *J Womens Health* 2008;17:1279–84.
- [14] Little MP, Brocard P, Elliott P, Steer PJ. Hemoglobin concentration in pregnancy and perinatal mortality: a London-based cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:220–6.
- [15] Ren A, Wang J, Ye RW, Li S, Liu JM, Li Z. Low first-trimester hemoglobin and low birth weight, preterm birth and small for gestational age newborns. *Int J Gynaecol Obstet* 2007;98:124–8.
- [16] Scanlon KS, Yip R, Schieve LA, Cogswell ME. High and low hemoglobin levels during pregnancy: differential risks for preterm birth and small for gestational age. *Obstet Gynecol* 2000;96:741–8.
- [17] Steer PJ. Maternal hemoglobin concentration and birth weight. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1285S–7S.
- [18] Ronnenberg AG, Wood RJ, Wang X, Xing H, Chen C, Chen D, et al. Preconception hemoglobin and ferritin concentrations are associated with pregnancy outcome in a prospective cohort of Chinese women. *J Nutr* 2004;134:2586–91.
- [19] Xiong X, Buekens P, Alexander S, Demianczuk N, Wollast E. Anemia during pregnancy and birth outcome: a meta-analysis. *Am J Perinatol* 2000;17:137–46.
- [20] Patra S, Pasrija S, Trivedi SS, Puri M. Maternal and perinatal outcome in patients with severe anemia in pregnancy. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;91:164–5.
- [21] Carles G, Tobal N, Raynal P, Herault S, Beucher G, Marret H, et al. Doppler assessment of the fetal cerebral hemodynamic response to moderate or severe maternal anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:794–9.
- [22] Moise KJ Jr. The usefulness of middle cerebral artery Doppler assessment in the treatment of the fetus at risk for anemia. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:161e1–4.
- [23] Milman N, Bergholt T, Byg KE, Eriksen L, Hvas AM. Reference intervals for haematological variables during normal pregnancy and postpartum in 434 healthy Danish women. *Eur J Haematol* 2007;79:39–46.
- [24] Milman N, Byg KE, Hvas AM, Bergholt T, Eriksen L. Erythrocyte folate, plasma folate and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: a longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol* 2006;76:200–5.
- [25] Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Comment mieux informer les femmes enceintes, 2005.
- [26] Pena-Rosas JP, Viteri FE. Effects and safety of preventive oral iron or iron + folic acid supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;CD004736.
- [27] Favier M, Hiningier-Favier I. Faut-il supplémenter en fer les femmes enceintes? *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:245–50.
- [28] Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L. Side effects of oral iron prophylaxis in pregnancy – myth or reality? *Acta Haematol* 2006;115:53–7.
- [29] Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr* 2003;133:1700S–8S.
- [30] Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester – a feature of maternal iron excess? *Diabet Med* 2001;18:218–23.
- [31] Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1218S–22S.
- [32] Delaby C, Deybach JC, Beaumont C. Hepcidin and iron metabolism. *Rev Med Interne* 2007;28:510–2.

- [33] Tsatsaris V, Fournier T, Winer N. Pathophysiology of preeclampsia. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2008;37:16–23.
- [34] Chan KK, Chan BC, Lam KF, Tam S, Lao TT. Iron supplement in pregnancy and development of gestational diabetes – a randomised placebo-controlled trial. *BJOG* 2009;116:789–97 [discussion 797–8].
- [35] Lao TT, Tam KF, Chan LY. Third trimester iron status and pregnancy outcome in non-anaemic women; pregnancy unfavourably affected by maternal iron excess. *Hum Reprod* 2000;15:1843–8.
- [36] Stephansson O, Dickman PW, Johansson A, Cnattingius S. Maternal hemoglobin concentration during pregnancy and risk of stillbirth. *JAMA* 2000;284:2611–7.
- [37] Ziaei S, Norrozi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin ≥ 13.2 g/dl. *BJOG* 2007;114:684–8.
- [38] Haute Autorité de Santé. Recommandations pour la pratique clinique. Prise en charge de l'hémochromatose liée au gène HFE (hémochromatose de type 1), 2005.
- [39] Sachet P. Iron. Consequences of deficiency, iron excess, and value of systematic supplementation. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1997;26:59–66.
- [40] Milman N, Byg KE, Bergholt T, Eriksen L, Hvas AM. Body iron and individual iron prophylaxis in pregnancy – should the iron dose be adjusted according to serum ferritin? *Ann Hematol* 2006;85:567–73.
- [41] Milman N. Iron prophylaxis in pregnancy – general or individual and in which dose? *Ann Hematol* 2006;85:821–8.
- [42] Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1461S–7S.
- [43] Zhou SJ, Gibson RA, Crowther CA, Makrides M. Should we lower the dose of iron when treating anaemia in pregnancy? A randomized dose-response trial. *Eur J Clin Nutr* 2009;63:183–90.
- [44] Juarez-Vazquez J, Bonizzoni E, Scotti A. Iron plus folate is more effective than iron alone in the treatment of iron deficiency anaemia in pregnancy: a randomised, double blind clinical trial. *BJOG* 2002;109:1009–14.
- [45] Reveiz L, Gyte GM, Cuervo LG. Treatments for iron-deficiency anaemia in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2:CD003094.
- [46] Bashiri A, Burstein E, Sheiner E, Mazor M. Anemia during pregnancy and treatment with intravenous iron: review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:2–7.
- [47] Breyman C, Honegger C, Holzgreve W, Surbek D. Diagnosis and treatment of iron-deficiency anaemia during pregnancy and postpartum. *Arch Gynecol Obstet* 2010;282:577–80.
- [48] Beshara S, Sorensen J, Lubberink M, Tolmachev V, Langstrom B, Antoni G, et al. Pharmacokinetics and red cell utilization of $^{52}\text{Fe}/^{59}\text{Fe}$ -labelled iron polymaltose in anaemic patients using positron emission tomography. *Br J Haematol* 2003;120:853–9.
- [49] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Transfusion de globules rouges homologues : produits, indications, alternatives, 2002.
- [50] Al RA, Untubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A. Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2005;106:1335–40.
- [51] Bayoumeu F, Subiran-Buisset C, Baka NE, Legagneur H, Monnier-Barbarino P, Laxenaire MC. Iron therapy in iron deficiency anemia in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:518–22.
- [52] Bencaiova G, von Mandach U, Zimmermann R. Iron prophylaxis in pregnancy: intravenous route versus oral route. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;144:135–9.
- [53] Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009;69:739–56.
- [54] Breyman C, Visca E, Huch R, Huch A. Efficacy and safety of intravenously administered iron sucrose with and without adjuvant recombinant human erythropoietin for the treatment of resistant iron-deficiency anemia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:662–7.
- [55] Bergmann RL, Richter R, Bergmann KE, Dudenhausen JW. Prevalence and risk factors for early postpartum anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*;150:126–31.
- [56] Bodnar LM, Cogswell ME, McDonald T. Have we forgotten the significance of postpartum iron deficiency? *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:36–44.
- [57] Bodnar LM, Cogswell ME, Scanlon KS. Low income postpartum women are at risk of iron deficiency. *J Nutr* 2002;132:2298–302.
- [58] Subtil D, Somme A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Postpartum hemorrhage: frequency, consequences in terms of health status, and risk factors before delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2004;33:459–14S.
- [59] Comité National d'Experts sur la mortalité maternelle. La mortalité maternelle en France: considérations épidémiologiques et cliniques (1999–2001) et recommandations. *Bull Epidemiol Hebd InVS* 2006;50:396–9.
- [60] Descargues G, Pitette P, Gravier A, Roman H, Lemoine JP, Marpeau L. Missed diagnosis of postpartum hemorrhage. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2001;30:590–600.
- [61] Corwin EJ, Murray-Kolb LE, Beard JL. Low hemoglobin level is a risk factor for postpartum depression. *J Nutr* 2003;133:4139–42.
- [62] Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, Murray-Kolb LE, Berg A, Vernon-Feagans L, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr* 2005;135:267–72.
- [63] Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, Murray-Kolb LE, Berg A, Tomlinson M, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr* 2005;135:850–5.
- [64] Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Service des recommandations et référentiels professionnels. Allaitement maternel. Mise en œuvre et poursuite dans les six premiers mois de vie de l'enfant, 2002.
- [65] SFAR. Conférence de consensus. Utilisation des globules rouges pour la compensation des pertes sanguines en chirurgie de l'adulte. *Ann Fr Anesth Reanim* 1995;14:1–117.
- [66] Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, Thomas D, Maniatis A, Van der Linden P. Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100:599–604.
- [67] van Iperen CE, Kraaijenhagen RJ, Biesma DH, Beguin Y, Marx JJ, van de Wiel A. Iron metabolism and erythropoiesis after surgery. *Br J Surg* 1998;85:41–5.
- [68] Bhandal N, Russell R. Intravenous versus oral iron therapy for postpartum anaemia. *BJOG* 2006;113:1248–52.
- [69] Westad S, Backe B, Salvesen KA, Nakling J, Okland I, Borthen I, et al. A 12-week randomised study comparing intravenous iron sucrose versus oral ferrous sulphate for treatment of postpartum anemia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008;87:916–23.
- [70] Broche DE, Gay C, Armand-Branger S, Grangeasse L, Terzibachian JJ. Acute postpartum anaemia. Clinical practice and interest of intravenous iron. *Gynecol Obstet Fertil* 2004;32:613–9.
- [71] Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:267–78.

- [72] Seid MH, Derman RJ, Baker JB, Banach W, Goldberg C, Rogers R. Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:435e1–7.
- [73] Breyman C, Gliga F, Bejenariu C, Strizhova N. Comparative efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose in the treatment of postpartum iron deficiency anemia. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;101:67–73.
- [74] Dodd J, Dare MR, Middleton P. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004222.
- [75] Krafft A, Bencaiova G, Breyman C. Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or non responsive to iron sucrose alone. *Fetal Diagn Ther* 2009;25:239–45.