

PREVENTION DE LA CARENCE EN FER ET DES ANEMIES FERRIPRIVES EN MILIEU TROPICAL

J-C. DILLON

RESUME • La carence en fer est aujourd'hui la maladie nutritionnelle la plus répandue dans le monde, tout spécialement en milieu tropical où elle touche surtout les femmes, en particulier lors de la grossesse, et les jeunes enfants. Elle est principalement liée au fait que, dans ces régions, l'alimentation locale contient des facteurs inhibiteurs de l'absorption intestinale du fer, de sorte que les quantités de fer absorbées disponibles pour les besoins métaboliques sont insuffisantes. A un stade avancé de la carence, la baisse de l'hémoglobine est cause d'anémie. Celle-ci entraîne des troubles fonctionnels variés selon l'âge, avec retentissement sur la croissance physique et mentale de l'enfant et sur la capacité de travail de l'adulte. Si, en régions tropicales, les anémies sont liées à de nombreuses causes parasitaires, infectieuses, génétiques voire nutritionnelles, en raison de la nature de l'alimentation, la carence en fer est toujours présente. L'OMS a proposé des critères biologiques permettant de déterminer la prévalence de la carence en fer et de l'anémie ferriprive dans une population donnée. Les résultats des enquêtes permettent d'orienter les choix entre 4 stratégies de lutte : la diversification alimentaire, la supplémentation en fer, des mesures générales de santé publique et l'enrichissement des aliments. Chacune de ces stratégies présente des avantages et des inconvénients. On s'accorde aujourd'hui sur la nécessité de combiner ces approches de façon concertée car seule la combinaison de ces stratégies permet d'espérer une réduction de la prévalence des anémies par carence en fer dans les régions tropicales.

MOTS-CLES • Carence en fer - Anémie ferriprive - Evaluation du statut en fer - Stratégies de lutte - Supplémentation en fer - Enrichissement des aliments.

PREVENTION OF IRON DEFICIENCY AND RELATED ANEMIA IN TROPICAL AREAS

ABSTRACT • Iron deficiency is the most widespread nutritional disease in the World. It is prevalent in tropical areas especially in pregnant women and children. The main cause in these areas is consumption of foods containing inhibitors of iron absorption resulting in insufficient bioavailability. In advanced stages of iron deficiency, low hemoglobin levels lead to anemia. Functional consequences of anemia depend on age including mental and physical retardation in children and work disability in adults. Although other disorders including parasitic, infectious, genetic, and nutritional diseases may be involved in anemia in tropical areas, iron deficiency is always a factor because of nutritional conditions. The WHO has proposed laboratory criteria for use in establishing the incidence of iron deficiency and related anemia in a given population. Based on several surveys, four preventive strategies have been developed, i.e., dietary diversification, iron supplementation, general public health measures, and food fortification. Each of these strategies has advantages and disadvantages. The prevailing consensus is that coordinated use of these approaches holds forth the only hope of impacting the incidence of iron-deficiency anemia in tropical regions.

KEY WORDS • Iron deficiency - Iron-deficiency anemia - Evaluation of iron capacity - Iron supplementation - Food fortification.

Med. Trop. • 2000 • 60 • 83-91

La carence en fer est la carence nutritionnelle la plus répandue dans le monde : selon les Nations Unies (1), elle toucherait 2,15 milliards d'individus soit un tiers de la population mondiale, tout spécialement les femmes et les jeunes enfants. Dans de nombreux pays d'Asie, d'Amérique

latine et d'Afrique, 30 à 60 p. 100 des femmes et des enfants présentent une anémie par carence en fer. La carence martiale serait responsable de 500 000 décès annuels chez des femmes au cours de la grossesse et lors de l'accouchement. Chez l'enfant, elle entraîne une diminution de la réponse immunitaire et donc une augmentation de la fréquence des infections et elle est la cause de retards de développement tant physique que mental (2).

La forte prévalence des carences en fer en milieu tropical est largement due au fait que les quantités de fer assimilable provenant de l'alimentation locale sont insuffisantes

• Travail de l'Institut Santé Développement (J-C.D., Directeur de Recherches IRD), Paris, France.

• Correspondance : J-C. DILLON, Institut Santé Développement, 15 rue de l'Ecole de Médecine, 75270, Paris, France • Fax : 01 30 80 02 88 • e-mail : jcdillon@infonie.fr •

• Article sollicité.

Tableau I - Distribution des composés contenant du fer chez l'homme (3) et chez la femme (4) (en mg de fer par Kg de poids corporel).

| Composé | Homme | Femme |
|-------------------------|-----------|-----------|
| Formes de stockage : | | |
| - Ferritine | 9 | 4 |
| - Hémosidérine | 4 | 1 |
| Forme de transport : | | |
| - Transferrine | < 1 | < 1 |
| Formes actives : | | |
| - Hémoglobine | 31 | 31 |
| - Myoglobine | 4 | 4 |
| - Enzymes respiratoires | 2 | 2 |
| <i>Total</i> | <i>50</i> | <i>42</i> |

pour couvrir les besoins élevés de l'enfant en croissance, de la femme en âge de procréer et *a fortiori* ceux de la femme enceinte.

L'objectif de cette revue est, après un bref rappel des mécanismes à l'origine de la carence en fer et de la physiopathologie des anémies par carence martiale, de faire le point sur les stratégies actuellement préconisées par les organisations internationales pour éradiquer ce qui demeure encore aujourd'hui la plus fréquente des maladies nutritionnelles.

METABOLISME ET BESOINS EN FER

Le fer est présent dans toutes les cellules de l'organisme où il remplit plusieurs fonctions vitales : transporteur d'oxygène vers les tissus sous forme d'hémoglobine, distributeur d'oxygène aux fibres musculaires sous forme de myoglobine, transporteur d'électrons dans la chaîne respiratoire cellulaire sous forme de cytochromes et enfin cofacteur indispensable de diverses réactions enzymatiques. Ces divers rôles sont liés à la capacité de ce métal de passer rapidement et de façon réversible d'un état d'oxydation du fer ferreux Fe^{++} à celui de fer ferrique Fe^{+++} .

Distribution dans l'organisme.

La teneur en fer de l'organisme est d'environ 3,8 g chez l'homme et de 2,3 g chez la femme, soit respectivement environ 50 mg/Kg pour un homme de 75 Kg et 42 mg/Kg pour une femme de 55 Kg en raison des pertes menstruelles (Tableau I). Le fer est absorbé au niveau du duodénum et du jéjunum, transporté au niveau de la moelle et du foie où il est stocké, et utilisé par les jeunes hématies de la moelle hémato-poïétique pour la formation de l'hémoglobine.

Le transport s'opère par fixation sur la transferrine (sidérophiline) et la captation par les cellules utilisatrices s'opère grâce à une glycoprotéine transmembranaire, le récepteur de la transferrine, qui est internalisé par la cellule où le fer est libéré. Le stockage s'effectue principalement dans le foie et la moelle osseuse sous forme de ferritine et

en partie sous forme d'hémosidérine. Il faut souligner que le fer ne se trouve jamais à l'état libre mais est toujours fixé sur une protéine ; en effet, à l'état libre, il catalyse la transformation de l'eau oxygénée en ions radicaux libres dont on connaît la toxicité pour les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN.

Chez un individu donné, la quantité totale de fer de l'organisme est déterminée par les apports alimentaires, la capacité d'absorption intestinale (biodisponibilité), la capacité de stockage et par les pertes.

Absorption intestinale.

Plusieurs excellentes revues font le point sur les facteurs qui commandent la biodisponibilité du fer alimentaire et sur les adaptations qui surviennent en cas de carence (5-7). Qu'il suffise de souligner que le fer alimentaire est absorbé sous deux formes au niveau de l'intestin : le fer hémique et le fer non-hémique (Tableau II).

- Le fer hémique est dérivé de l'hémoglobine et de la myoglobine de la viande (viande, volaille, poisson) ; il traverse les cellules intestinales protégé dans sa structure tétraprotéique : son absorption est excellente (20 à 25 p. 100) et n'est pas affectée par les autres éléments présents dans les aliments.

- Le fer non-hémique correspond au fer minéral provenant des végétaux (céréales, légumineuses, légumes verts...), au fer de contamination des aliments (provenant des ustensiles...) et au fer ajouté aux aliments pour l'enrichir. Ce fer doit être solubilisé avant absorption. La quantité absorbée va dépendre non seulement de la capacité absorbative de la muqueuse intestinale mais surtout de la présence de ligands ingérés au cours du repas. Certains composés augmentent l'absorption du fer comme la vitamine C et le fer hémique lui-même, d'autres l'inhibent comme les polyphénols (tannins) contenus dans certains végétaux (feuilles de thé), les phytates du son des céréales et le calcium des produits laitiers.

En dernière analyse, c'est la présence d'inhibiteurs de l'absorption du fer qui explique en grande partie la faible biodisponibilité du fer alimentaire en régions tropicales (5). L'emploi des isotopes a permis de mesurer la biodisponibilité du fer de différents régimes et de distinguer trois types de régimes alimentaires dans le monde :

- les régimes de disponibilité faible où l'absorption est d'environ 5 p. 100 du fer présent dans l'aliment : ce sont les

Tableau II - Principales sources de fer dans l'alimentation.

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

régimes à base de céréales et de légumineuses contenant peu de protéines animales et de vitamine C; c'est la ration alimentaire typique de nombreux pays en développement (PED) en particulier en Afrique;

- les régimes de biodisponibilité élevée où l'absorption est de l'ordre de 15 p. 100 : ce sont les régimes alimentaires variés riches en viande et en vitamine C des pays développés;

- les régimes intermédiaires avec biodisponibilité estimée à 10 p. 100 : ce sont les régimes où les activateurs ne sont présents qu'à certaines saisons de l'année.

Recyclage dans l'organisme.

La formation et la destruction des hématies entraînent un turnover intense du fer dans l'organisme. Ainsi, chez l'homme adulte, 95 p. 100 du fer nécessaire à la formation des globules rouges proviennent du recyclage du fer libéré au moment de l'hémolyse physiologique et 5 p. 100 seulement proviennent du fer alimentaire (8). Le nourrisson utilise 70 p. 100 de fer recyclé et jusqu'à 30 p. 100 de fer provenant de l'alimentation (9).

Pertes en fer.

Chez l'homme adulte, les pertes sont faibles, de l'ordre de 1 mg de fer par jour par les selles, la desquamation des muqueuses et la peau (10). Chez la femme en âge de procréer, il faut ajouter 0,3 à 0,4 mg de fer par jour pour compenser les pertes menstruelles (4). Chez la femme enceinte, les besoins sont très élevés : 300 mg sont nécessaires pour le fœtus (hémoglobine et fer de réserve), 150 mg pour l'augmentation physiologique de la masse sanguine, 50 à 200 mg pour les pertes de sang de la délivrance. Ainsi estime-t-on les besoins à 4,5 mg de fer par jour durant toute la grossesse (11).

Fer de réserve.

Le fer de l'organisme qui n'est pas immédiatement nécessaire pour les besoins métaboliques est stocké sous forme d'un complexe protéique soluble, la ferritine, et insoluble, l'hémosidérine. Ferritine et hémosidérine sont présentes dans le foie, la moelle osseuse, la rate et les muscles. De petites quantités de ferritine circulent dans le plasma et constituent un bon marqueur de l'état des réserves : on estime que 1 µg/L de ferritine sérique correspond à 10 mg de fer de réserve). Il faut signaler que l'état des réserves commande les mécanismes d'absorption intestinale : lorsque les réserves sont faibles, l'absorption augmente, et celle-ci diminue lorsque les réserves sont suffisantes.

Besoins quotidiens.

Le tableau III indique les besoins moyens en fer disponible pour l'organisme aux différents âges (12). Ceux-ci sont particulièrement élevés chez les jeunes enfants (surtout si l'on exprime ces besoins par Kg de poids corporel) et les femmes enceintes qui constituent de ce fait les deux principaux groupes à risque de carence.

Tableau III - Besoins quotidiens en fer selon l'âge (selon 12).

| | Besoins moyens (mg/j) |
|------------------------|-----------------------|
| Nourrissons | 0,8 |
| Enfants d'âge scolaire | 0,6 |
| Femmes non enceintes | 1,5 |
| Femmes enceintes | 4,5 |
| Hommes adultes | 1,0 |

Pour déterminer les apports recommandés pour un groupe de population, il faut donc tenir compte à la fois de trois facteurs : les besoins physiologiques liés à l'âge et au sexe; la teneur en fer de la ration et la présence d'agents activateurs et inhibiteurs de l'absorption (biodisponibilité); le statut en fer des individus (c'est à dire l'état des réserves).

Ainsi, on peut calculer les apports quotidiens recommandés chez une jeune fille âgée de 16 ans vivant dans un pays du Sahel où la biodisponibilité est estimée à 5 p. 100 :

$$\begin{aligned} \text{Apports quotidiens recommandés} = \\ \text{pertes (basales + menstruelles + croissance)} \times \text{biodisponibilité} \\ \text{soit } 1,62 \text{ mg} \times 100 / 5 = 32 \text{ mg/jour.} \end{aligned}$$

Ce chiffre est à comparer avec la quantité de fer disponible dans l'alimentation telle que rapportée par la *Food Agriculture Organisation* (FAO) (13). En Afrique subsaharienne, la ration est à base de céréales, de racines et de tubercules avec de faibles quantités de viande, de poisson ou de fruits riches en vitamine C; on estime que 13 à 15 mg de fer quotidien proviennent de sources végétales (mil, sorgho, manioc, igname) et 1 mg seulement de sources animales. Chez cette jeune fille, la quantité de fer absorbée n'excède probablement pas 0,7 mg par jour et le déficit quotidien en fer alimentaire dépasse 15 mg. Dans ces conditions, on doit s'attendre à l'absence complète de réserves martiales et à une forte prévalence d'anémie ferriprive dans ce groupe d'âge. Un calcul identique appliqué à la femme enceinte au cours des deuxième et troisième trimestre de la grossesse montrerait un déficit 3 à 4 fois plus marqué, comme en témoignent les faibles taux d'hémoglobine observés au cours de la grossesse en Afrique subsaharienne.

DE LA CARENCE EN FER A L'ANEMIE PAR CARENCE MARTIALE

Schématiquement, la carence en fer évolue en 3 stades, correspondant à trois états de gravité croissante (14). Le moins sévère est la baisse des réserves, diagnostiquée par un abaissement du taux de ferritine plasmatique. Ce stade initial de la carence ne s'accompagne pas de troubles physiopathologiques, mais constitue un état vulnérable. A un stade ultérieur, la disparition du fer de réserve retentit sur la synthèse de l'hémoglobine avec accumulation de protoporphyrine érythrocytaire (PPE); la mesure du coefficient de saturation de la transferrine, d'usage plus courant que le dosage de la PPE, a la même signification biologique. Puis vient la

phase clinique lorsque la production d'hémoglobine est compromise et tombe au dessous des valeurs-seuils qui ont été définies pour chaque groupe d'âge et de sexe : les globules rouges deviennent hypochromes et microcytaires.

Dans les pays tempérés et à bon niveau de développement économique, la cause principale d'anémie est toujours la carence en fer qu'elle soit la conséquence de pertes excessives, de besoins augmentés et/ou d'apports insuffisants. Dans les pays tropicaux, l'anémie est également causée par nombre d'autres facteurs parasitaires, infectieux, génétiques et nutritionnels. L'ankylostomiase et le paludisme sont de grandes causes d'anémie dans les régions où ces parasitoses sévissent de façon endémique. A la différence des helminthiases, le paludisme ne cause pas de spoliation sanguine, mais il affecte l'utilisation du fer dans l'organisme. Parmi les infections chroniques il faut citer le VIH et les infections par *Helicobacter pylori* et, parmi les hémoglobinopathies, la drépanocytose et les thalassémies. Enfin, parmi les causes nutritionnelles, outre le fer, d'autres nutriments comme l'acide folique, la vitamine C et la vitamine A, éventuellement la vitamine B12, peuvent être en cause. En dépit du fait que les anémies tropicales ont une étiologie souvent multifactorielle, on peut néanmoins affirmer (15) que la cause la plus fréquente demeure la carence en fer.

Quant aux conséquences de cet état carenciel, elles diffèrent selon l'âge. Chez les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire, il est bien démontré que les carences sévères (taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dL) entraînent des retards de développement intellectuel et des anomalies de comportement (diminution de l'activité physique, de l'interaction sociale et de l'attention) (16). Si la carence en fer n'est pas corrigée, ces retards de développement peuvent se poursuivre entraînant des conséquences néfastes sur l'apprentissage scolaire. Chez les adultes, l'anémie par carence en fer chez les travailleurs manuels des PED diminue la capacité physique au travail (17). Chez les femmes enceintes, l'anémie par carence en fer au cours des deux premiers trimestres de la grossesse multiplie par deux le risque d'accouchement prématuré et par trois le risque de donner naissance à un enfant de faible poids de naissance. Dans les PED, les anémies profondes sont en cause dans 20 p. 100 des décès maternels (18). A tout âge, mais surtout chez l'enfant, la carence en fer réduit la résistance aux infections (19) tant par la diminution du nombre des lymphocytes T que par la réduction de leur capacité à sécréter des lymphokines et la diminution de la phagocytose car le fer est un cofacteur de certaines enzymes intervenant dans la bactéricidie intracellulaire.

Evaluation du statut en fer d'une population dans les pays en développement.

L'utilisation de bons indicateurs d'appréciation du statut en fer est essentielle pour apprécier l'importance de la carence en fer, sa distribution dans une population, et ainsi mettre en place des mesures de santé publique efficaces (20, 21). L'idéal serait de pouvoir mesurer les différents compartiments du fer de l'organisme.

Mesurer le fer de réserve est important car la présence de fer dans ce compartiment exclut une carence martiale. La

meilleure technique d'enquête est le dosage de la ferritine dans le sérum. Dans une population où l'anémie est prévalente, un taux de ferritine inférieur à 12 µg/L traduit obligatoirement une carence en fer, alors qu'un taux de ferritine supérieur à 100 µg/L exclut définitivement ce diagnostic. Le dosage de la ferritine est particulièrement utile pour distinguer les anémies par carence en fer des anémies liées aux infections chroniques, à la thalassémie ou à la drépanocytose. Toutefois, son taux peut être normal lorsque la carence coexiste avec une maladie infectieuse, un état inflammatoire chronique ou une pathologie hépatique. Dans ces cas, la seule façon d'identifier la carence en fer est l'examen de la moelle osseuse.

Mesurer le fer fonctionnellement actif permet de mesurer la gravité de la carence après que les réserves aient été épuisées et avant que l'anémie franche n'apparaisse. Les mesures du fer en circulation comprennent le dosage du fer sérique, de la transferrine et la mesure de la capacité totale de fixation du fer. Ces paramètres permettent une estimation indirecte du fer fonctionnel. Le coefficient de saturation de la transferrine est un test utile en enquête car un taux supérieur à 16 p. 100 élimine un défaut d'apport en fer aux cellules. Cependant, la sensibilité et la spécificité de ce test sont faibles. Etant donné que les hématies en formation sont les cellules les plus sensibles au manque de fer, les méthodes permettant de mettre en évidence un déficit de l'érythropoïèse sont très utilisées pour mettre en évidence une carence martiale. La mesure de la PPE dans les hématies et le volume globulaire moyen (VGM) sont plus fiables que les mesures du fer en circulation. Les automates de mesure expriment le défaut d'hémoglobination par une modification du VGM plus précoce et plus marquée que celle de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH). Toutefois la PPE et le VGM ne permettent pas de dire si l'érythropoïèse est déficitaire par manque réel de fer ou par manque de fer lié à une maladie chronique. L'avantage de la PPE par rapport au VGM est que l'instrument de mesure (hématofluorimètre) est bien adapté aux conditions de terrain. On peut considérer que l'augmentation de la concentration de la PPE est le signe le plus précoce de l'érythropoïèse sidéroprique. Le dosage des récepteurs de la transferrine dans le sérum est possible par anticorps monoclonaux antirécepteurs (22). Les cellules expriment leur besoins en fer en augmentant le nombre de récepteurs (glycoprotéine) à leur surface et nombre d'entre eux passent dans le sang. Un taux élevé de récepteurs traduit donc une carence en fer cellulaire, ce qui permet de distinguer l'anémie des affections chroniques de celle des carences martiales. Très sensible et spécifique, ce dosage est malheureusement trop coûteux pour faire partie des examens de routine. Le tableau IV indique les 7 examens réalisables par un laboratoire bien équipé et les valeurs seuil en dessous desquelles on peut affirmer l'existence d'une carence en fer.

Lors d'une vaste enquête menée aux Etats-Unis (21), quatre paramètres ont été mesurés : la ferritine sérique (remplacée ensuite par le VGM), la saturation de la transferrine, la PPE et le taux d'hémoglobine. Ont été classés comme carencés en fer, les sujets dont au moins deux de ces dosages étaient anormaux, et comme atteints d'anémie par carence en

Tableau IV - Méthodes de mesure du statut en fer utilisables en enquête et leurs valeurs-seuil.

| | Valeurs-seuil |
|----------------------------------|---------------------|
| Mesure du fer de réserve : | |
| - Ferritine sérique | < 12 µg/L |
| - Transferrine sérique | > 400 µg/dL |
| Mesure du fer fonctionnel : | |
| - Saturation de la transferrine | < 16 p. 100 |
| - Protoporphyrine érythrocytaire | > 70 µg/dL hématies |
| - Volume globulaire moyen | < 80 fl |
| - Récepteurs de la transferrine | > 90 mg/L |

fer ceux qui en outre présentaient un abaissement du taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL chez la femme et à 13 g/dL chez l'homme.

Dans les conditions des PED, force est de s'en tenir le plus souvent au dosage de l'hémoglobine (Hemocue®) et de l'hématocrite.

L'OMS définit l'anémie à partir d'une valeur-seuil qui varie selon l'âge et le sexe (Tableau V) (23).

Données de prévalence mondiale.

L'OMS a réalisé en 1997 une estimation de la prévalence dans le monde des anémies par carence en fer (1) dont les résultats sont donnés dans le tableau VI.

L'OMS a également établi des critères qui permettent de définir le degré de gravité de l'anémie sur la base du dosage de l'hémoglobine chez les enfants (dans les 3 groupes d'âge suivants (24) : 0,5 à 4,9 ans, 5 à 11,9 ans et 12 à 14 ans) chez les femmes en âge de procréer, les femmes enceintes et les hommes âgés de plus de 15 ans (Tableau VII).

A s'en tenir, comme les circonstances l'exigent souvent, à la mesure de l'hémoglobine ou de l'hématocrite dans une enquête de santé publique préalable au lancement d'un programme, on est conduit à ignorer deux éléments d'importance : la grande fréquence des carences martiales insipiens (on estime que pour une anémie déclarée, il existe deux carences martiales) et surtout la cause de ces anémies. Or, avant de lancer un programme, il est capital de savoir quelle est l'importance des autres facteurs parasitaires, nutritionnels...

Pour tenter de cerner l'origine des anémies dans une population lorsque l'on ne dispose que des dosages d'hé-

Tableau V - Critères OMS 1997 utilisés pour la définition de l'anémie en fonction de l'âge et du sexe.

| | Taux d'hémoglobine (g/100 mL) | Taux d'hématocrite (p. 100) |
|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Enfants âgés de 5 ans et moins | < 11,0 | < 33 |
| Enfants âgés de 6 à 11 ans | < 11,5 | < 34 |
| Adolescents âgés de 12 à 14 ans | < 12,0 | < 36 |
| Femmes | < 12,0 | < 36 |
| Femmes enceintes | < 11,0 | < 33 |
| Hommes | < 13,0 | < 39 |

moglobine, Yip a suggéré de comparer les courbes de distribution de l'hémoglobine des enfants en bas âge, à celles des femmes et des hommes adultes de la même population, ainsi qu'aux courbes de distribution de l'hémoglobine d'une population de référence au statut en fer satisfaisant (25). Le raisonnement est le suivant : si la cause principale de l'anémie parmi cette population est la carence en fer, les enfants et les femmes seront beaucoup plus affectés que les hommes ; si par contre l'anémie est liée à une cause carencielle autre que le manque de fer (une carence en vitamine C par exemple (26) ou une parasitose telle que l'ankylostomiase) qui touche toute la population, l'anémie atteindra également les hommes.

Ainsi, en comparant les courbes de distribution de l'hémoglobine dans les différentes tranches d'âge d'une population donnée avec celles d'une population au statut en fer normal, on peut être amené à suspecter la nature mono ou multifactorielle des anémies parmi la population. Ce bilan préalable va guider le choix de la stratégie préventive à mettre en oeuvre.

LES STRATEGIES DE PREVENTION

Pour faire face à ce problème, on dispose de diverses stratégies qui comportent chacune avantages et inconvénients.

La diversification alimentaire.

La meilleure façon de lutter contre la carence en fer et la durable consiste à proposer en permanence à la population des sources alimentaires de fer bien assimilable, variées, disponibles en permanence et surtout accessibles aux plus pauvres. C'est le rôle de l'agriculture et des politiques agricoles que d'orienter la production agro-alimentaire dans ce sens (27). Bien sûr, l'accroissement de la consommation familiale de produits animaux (viande, volaille, poisson...) demeure l'objectif idéal à atteindre, tout en sachant que ces produits au fer mieux assimilés sont aussi les plus coûteux ce qui les rend inaccessibles à la fraction la plus démunie de la population. Accroître la consommation de graines de légumineuses (pois divers, niébé, lentilles...) qui, dans de nombreuses régions, sont la source prépondérante de fer est également un objectif raisonnable. Malheureusement, ces produits sont de moins en moins cultivés : la disponibilité annuelle par habitant est passée de 10 Kg en 1963 à 6 Kg en 1988 (13), ceci parce que les politiques agricoles favorisent trop souvent la production de cultures d'exportation (coton...), source d'emplois et de devises, aux dépens de produits à usage alimentaire local.

C'est pourquoi on cherche à augmenter la biodisponibilité du fer contenu dans le régime de base (28) qu'il s'agisse de céréales (mil, sorgho, maïs) en régions sèches ou de racines (manioc et tubercules type ignames ou patates douces) en régions humides, l'objectif étant de réduire la teneur en inhibiteurs et d'augmenter simultanément la teneur en activateurs de l'absorption du fer dans la ration. La recherche agronomique tropicale utilise ainsi le génie géné-

Tableau VI - Prévalence de l'anémie en fonction des régions OMS dans différentes populations en 1997.

| Régions OMS | Enfants | | | | Femmes (15-59 ans) | | | | Hommes | |
|------------------------|---------------|-------------|---------------|-------------|--------------------|-------------|---------------|-------------|---------------|--------------|
| | 0-4 ans | | 5-14 ans | | Enceintes | | Ensemble | | Taux (p. 100) | n (million) |
| | Taux (p. 100) | n (million) | Taux (p. 100) | n (million) | Taux (p. 100) | n (million) | Taux (p. 100) | n (million) | | |
| Afrique | 33,1 | 35,5 | 52,0 | 85,2 | 46,9 | 9,6 | 37,9 | 57,6 | 28,0 | 41,9 |
| Amérique latine | 22,9 | 13,0 | 36,9 | 39,5 | 39,0 | 3,8 | 31,0 | 44,9 | 11,0 | 15,8 |
| Asie du sud-est | 52,7 | 93,8 | 63,9 | 207,8 | 79,6 | 22,2 | 60,0 | 218,6 | 42,4 | 184,8 |
| Méditerranée orientale | 38,3 | 28,1 | 30,8 | 37,9 | 63,9 | 8,8 | 51,1 | 60,6 | 32,7 | 41,5 |
| Pacifique | 14,7 | 19,7 | 56,9 | 156 | 38,5 | 9,4 | 33,8 | 152,9 | 36 | 172,5 |
| <i>Total</i> | <i>34</i> | <i>190</i> | <i>53</i> | <i>526</i> | <i>56</i> | <i>54</i> | <i>43</i> | <i>535</i> | <i>34</i> | <i>456,5</i> |

tique pour la mise au point de variétés nouvelles telles celles à teneur réduite en phytates. Plus simplement, grâce à la germination, à la fermentation et au décorticage des céréales qui permet d'éliminer en partie les phytates avec le son, on réduit significativement les inhibiteurs. Apprendre aux populations buveuses de thé à ne pas consommer leur boisson favorite au cours des repas mais une demi-heure après celui-ci pour éliminer l'effet des tannins, est une mesure efficace. Pour augmenter la consommation d'activateurs, on encourage la consommation de fruits riches en vitamine C (papaye) qui sont également de bonnes sources de folates.

Toutes ces mesures qui visent à modifier les habitudes alimentaires passent par l'éducation des populations et suppose un gros effort de communication et d'éducation. Certains pays ont intégré l'éducation nutritionnelle dans les programmes scolaires, avec des résultats cependant mitigés. On sait en effet combien il est difficile de faire évoluer les habitudes alimentaires et combien les effets sont lents à se faire sentir (29). Malgré toutes ces difficultés économiques, techniques voire culturelles (tabous alimentaires), la diversification alimentaire doit toujours être envisagée en premier lieu. Apprendre à la ménagère à choisir les aliments, à les combiner entre eux, à utiliser des techniques culinaires appropriées, est une stratégie trop négligée qui permet de lutter non seulement contre la carence en fer, mais également contre les autres déficits nutritionnels (zinc, folate...).

Tableau VII - Critères OMS de gravité de l'anémie (taux d'hémoglobine en g/100 mL) en fonction de l'âge et du sexe (24).

| Groupe age/sexe | Anémie légère | Anémie modérée | Anémie sévère | Anémie très sévère |
|--|---------------|----------------|---------------|--------------------|
| Femmes enceintes et enfants âgés de 0,5 à 4,9 ans. | 10,0-10,9 | 7,0-9,9 | 4,0-6,9 | < 4,0 |
| Enfants âgés de 5 à 11,9 ans. | 10,5-11,4 | 7,5-10,4 | 4,5-7,4 | < 4,5 |
| Enfants âgés de 12 à 14 ans et femmes non enceintes. | 11,0-11,9 | 8,0-10,9 | 5,0-7,9 | < 5,0 |
| Hommes âgés de 15 ans. | 12,0-12,9 | 9,0-11,9 | 6,0-8,9 | < 6,0 |

La supplémentation en fer.

Ce terme est utilisé lorsque le fer est apporté sous forme médicamenteuse. La supplémentation peut être utilisée soit à titre préventif, soit à titre thérapeutique pour traiter les anémies par carence martiale. Nous nous attachons ici surtout à l'aspect préventif. C'est la solution de choix lorsque l'on cherche à atteindre les groupes à risque (femmes enceintes, jeunes enfants) dont le déficit en fer demande à être corrigé rapidement, mais elle suppose l'existence de structures de distribution et d'une logistique d'approvisionnement adéquates (30).

Le fer médicamenteux, pour être réellement efficace, doit avoir une biodisponibilité optimale, ce qui justifie l'utilisation préférentielle des sels ferreux mieux absorbés que les sels ferriques. Les sels plus couramment utilisés aujourd'hui sont le sulfate, le fumarate, et le gluconate ferreux. Comme l'indique le tableau VIII, les comprimés contiennent un pourcentage de fer élémentaire qui varie selon le poids moléculaire du composé (31).

Le sulfate de fer est très utilisé en raison de sa bonne teneur en fer (33 p. 100) et de son faible coût. En 1989, l'UNICEF a distribué plus d'un milliard de comprimés de fer/folate dans 47 pays au prix de 1 dollar US pour 1000 comprimés (30). Il existe également des sirops et préparations liquides à usage pédiatrique mais ils sont d'un coût plus élevé et sont moins stables après ouverture du flacon. Les formes de fer injectables n'ont pas leur place parmi les stratégies de santé publique en raison des risques qu'ils font courir (aggravation du paludisme, risque de transmission du VIH) et du coût du produit.

Tableau VIII - Pourcentage de fer et quantité de fer élémentaire contenus dans certains comprimés d'usage courant (selon 31).

| Préparation | Comprimé | Pourcentage de fer (p. 100) | Fer élémentaire par comprimé (mg) |
|---|----------|-----------------------------|-----------------------------------|
| Fumarate ferreux | 200 | 33 | 66 |
| Gluconate ferreux | 300 | 12 | 36 |
| Sulfate ferreux (7 H ₂ O) | 300 | 20 | 60 |
| Sulfate ferreux anhydre | 200 | 37 | 74 |
| Sulfate ferreux desséché (1 H ₂ O) | 200 | 30 | 60 |

Les règles de l'administration de fer médicamenteux sont bien standardisées (32, 33). Chez les nourrissons de poids de naissance normal, le lait maternel apporte suffisamment de fer durant les 6 premiers mois. Par la suite, compte tenu de la faible teneur en fer des aliments de sevrage locaux à base de céréales, une supplémentation est indispensable à la dose de 1 mg/ Kg/ jour. Elle peut être combinée à d'autres nutriments comme le zinc et la vitamine A ou l'acide folique. Entre 2 et 5 ans, on préconise 2 mg/Kg/ jour. Pour des raisons pratiques, on conseille une cure de 2 à 3 mois renouvelée plusieurs fois dans l'année. Chez la femme enceinte, les besoins en fer sont trop élevés pour être couverts par la seule alimentation, même riche en fer et correctement équilibrée. La dose recommandée à titre préventif est de 60 mg de fer élément et 250 µg d'acide folique par jour dans les régions où la prévalence des anémies ferriprives est faible (moins de 20 p. 100 des femmes enceintes présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 11 g/dL au cours de la deuxième partie de la grossesse); elle est de 120 mg de fer élément et 500 µg d'acide folique dans les régions où la prévalence des anémies ferriprives est modérée ou élevée. La supplémentation doit être instituée au cours de la deuxième partie de la grossesse et poursuivie au cours de la période d'allaitement lorsque la prévalence des anémies est élevée, de façon à reconstituer les réserves de fer.

Bien que la supplémentation ait montré son efficacité, les résultats des programmes sont dans l'ensemble décevants. Un rapport de l'*United Nation - Administrative Committee on Coordination/Sub-Committee on Nutrition (ACC/SCN)* décrit bien tous les problèmes rencontrés dans la mise en œuvre de ces programmes (29). Mis à part les problèmes d'approvisionnement des centres de santé et le fait que toutes les femmes enceintes ne fréquentent pas les consultations prénatales, un grand nombre d'entre elles négligent la prise quotidienne de suppléments, soit en raison des troubles digestifs qu'ils entraînent à forte dose (> 60 mg de fer/jour), soit et surtout, par manque de motivation. En réalité, le succès de ces programmes repose sur des agents de santé bien formés, sachant communiquer efficacement avec les consultantes de manière à surmonter les préjugés et les appréhensions.

Pour tenter de remédier à ces difficultés, d'autres formules sont à l'étude. Ainsi, l'emploi de certaines préparations permet une meilleure tolérance digestive comme le sulfate de fer incorporé dans une matrice hydrocolloïdale à délitement lent dans le suc gastrique. Une autre approche consiste à réduire la fréquence d'ingestion à deux voire à une prise par semaine. En effet, la prise quotidienne de fer pourrait réduire l'absorption intestinale après 2 à 3 jours par effet de saturation de la muqueuse. En réalité, on manque d'évidence expérimentale pour supporter cette hypothèse (33). Bien sûr, remplacer la distribution quotidienne de comprimés par une distribution hebdomadaire diminuerait de beaucoup les coûts. Mais, à ce jour, rien ne prouve que les femmes observeront mieux cette posologie; en outre, la dose hebdomadaire étant plus forte, celle-ci risque d'être moins bien tolérée que la dose journalière. On attend les résultats de programme d'administration hebdomadaire à grande échelle (26).

Les mesures de santé publique.

Pour obtenir un effet maximum des stratégies ci-dessus, il est nécessaire d'associer des mesures propres à réduire les besoins en fer des groupes vulnérables.

• Lutte contre les parasitoses intestinales

Les helminthiases affectent plus d'un quart de la population mondiale. L'ankylostomiase en particulier contribue notablement à l'anémie dans certaines populations. On a montré que les enfants fortement parasités perdaient plus de 5 mL de sang par jour du fait de la présence d'ankylostomes (34).

Les trichocéphales, qui affectent 4 p. 100 de la population mondiale, réduisent également l'absorption intestinale du fer, de même que, dans une certaine mesure, l'ascaridiose. Le contrôle de ces parasitoses devrait bénéficier en premier lieu aux enfants d'âge préscolaire. Il repose sur le déparasitage répété par antihelminthiques et sur la mise en œuvre d'une série de mesures d'hygiène et d'éducation visant à éviter la réinfestation.

• Contrôle du paludisme

Le paludisme est une cause majeure d'anémie chez les enfants et les femmes enceintes: on estime que le paludisme est responsable de plus de 50 p. 100 des cas d'anémies graves (taux d'hémoglobine inférieur à 7 g/dL) en zones endémiques (15). Divers mécanismes sont impliqués: poussées d'hémolyse, carence en folate, anomalies de l'érythropoïèse... Certes, le bénéfice de l'administration de fer aux enfants vivant en zones d'endémie palustre (en particulier par voie parentérale) a été mis en doute, car considéré par certains comme un facteur d'aggravation des maladies infectieuses de l'enfant. Néanmoins, un consensus international s'est dégagé en faveur de son administration chez l'enfant et la femme enceinte, estimant que les bénéfices de l'administration l'emportent sur les risques (15).

• Promotion de l'allaitement maternel

Au cours des 6 premiers mois de la vie, l'allaitement maternel contribue à améliorer le statut en fer du nourrisson. Les enfants nourris au sein ont des stocks de fer supérieurs à ceux nourris artificiellement. Bien que la teneur en fer du lait maternel soit faible (inférieure à 0,6 mg/L), sa biodisponibilité est telle qu'elle permet de couvrir les besoins des enfants jusqu'à l'âge de 6 mois. Ainsi, la promotion de l'allaitement maternel exclusif durant les 4 à 6 premiers mois est-il un élément-clé de la lutte contre la carence en fer du jeune enfant (9).

Il est possible, grâce à une combinaison de mesures de santé publique, y compris la prévention des maladies infectieuses par la vaccination, de réduire significativement la gravité de l'anémie, en particulier chez les jeunes enfants (26), sans toutefois l'éliminer totalement. Ceci justifie le recours aux techniques d'enrichissement des aliments.

L'enrichissement en fer des aliments.

L'enrichissement des aliments consiste à introduire le fer dans l'un des aliments consommé régulièrement par la population (35). L'aliment est choisi en fonction des habitudes de consommation locales : le plus souvent, on opte pour les céréales (farine de blé, de maïs, éventuellement riz); parfois, on a recours aux condiments comme la sauce de poisson ou la poudre de curry, éventuellement au sucre voire au sel. L'aliment véhicule idéal est celui qui est consommé régulièrement et en quantité suffisante par la population-cible. Il doit être facile à enrichir, c'est à dire que doivent exister dans le pays des infrastructures industrielles, comme de grands moulins, qui permettent l'adjonction contrôlée de fer à la farine sans augmentation du prix de vente du produit enrichi.

Le choix de la source de fer pose des problèmes difficiles (36) car, si les sels existant sur le marché sont nombreux (sulfate, fumarate, gluconate, saccharate, lactate, pyrophosphate, poudre de fer élémentaire), peu d'entre eux répondent aux deux conditions que l'on est en droit d'attendre de ces composés, à savoir une bonne biodisponibilité et, simultanément, une absence de réactivité avec l'aliment-véhicule. Or, les sels de fer les mieux assimilés, tel le sulfate de fer, entraînent rapidement au contact de l'aliment des phénomènes d'oxydation qui modifient la couleur et la qualité organoleptique des produits (rancissement). A l'inverse, les sources de fer inertes vis-à-vis des aliments tels que la poudre de fer élémentaire, sont très peu biodisponibles donc peu efficaces (37). Le choix du composé résulte donc d'un compromis entre une réactivité minimale avec l'aliment et une biodisponibilité maximale. Un composé paraît à cet égard posséder les qualités recherchées : c'est un complexe entre le fer et un ligand, l'EDTA (*ethylene diamine tetracetic acid*), sous la forme Na-Fe EDTA (*Iron-EDTA*). Dans la farine de blé, ce composé n'entraîne aucune modification organoleptique après une période de stockage de deux années (38). En outre, il est stable à la chaleur, en particulier lors de la cuisson du pain. Son excellente biodisponibilité s'explique par le fait que, dans l'estomac en pH acide, l'EDTA protège le fer des phytates, alors que dans l'intestin en pH alcalin, l'EDTA relargue le fer au site d'absorption. Malheureusement, son coût est deux fois plus élevé que celui du sulfate de fer.

Nombreux sont les pays (Chine, Mexique, Philippines, Indonésie, certains pays Arabes) qui ont opté pour l'enrichissement de la farine de blé ou de maïs : la plupart utilisent actuellement le sulfate ferreux à la dose de 20 ppm ou le fer réduit à la dose de 40 ppm (40 mg par Kg de farine). La technologie d'enrichissement est simple : on ajoute à la farine un prémix, c'est-à-dire un mélange de micronutriments (fer, vitamine B1, éventuellement B2, zinc et acide folique), à teneur constante et bien contrôlée. Toutefois, cette technique ne peut être utilisée qu'à grande échelle, dans des grands moulins où l'on peut surveiller en permanence la quantité de prémix ajoutée à la farine. Cette technique n'est malheureusement pas applicable aux petits moulins de village, là où s'approvisionne la majorité de la population dans les PED. On préconise alors l'ajout du prémix au moment de l'utilisation de la farine à la boulangerie locale ou lors de la cuisson du pain au foyer familial.

Même si l'enrichissement ne touche qu'une partie de la population dans les PED, essentiellement le milieu urbain, c'est une stratégie efficace qui a fait ses preuves dans les pays du Nord. Elle est employée depuis plus de 50 ans aux Etats-Unis, au Canada ou en Suède et c'est à son emploi que l'on attribue la réduction spectaculaire de la prévalence de l'anémie ferriprive dans ces pays.

Aux Etats-Unis par exemple, les 2/3 des apports recommandés en fer proviennent d'aliments enrichis. L'enrichissement est avant tout une méthode préventive, elle n'a pas pour objet d'éliminer les formes graves d'anémie dans la population. Celles-ci doivent être traitées par la supplémentation. Son avantage principal est qu'il permet de toucher une large partie de la population et ce, à faible coût. Son inconvénient est que le fer ajouté est soumis aux mêmes limitations de l'absorption que le fer de la ration habituelle : si la ration est à base exclusive de céréales et de légumineuses, le pourcentage d'absorption du fer ajouté est faible. C'est dire l'intérêt du fer-EDTA.

Par ailleurs, les aliments à usage infantile (laits industriels, farines infantiles...) font l'objet d'un enrichissement systématique en vitamines et minéraux dont le fer, du moins dans les pays industrialisés. Malheureusement, dans le contexte des PED, le coût des aliments de sevrage les rend inaccessibles aux plus démunis, et il ne faut donc pas compter sur ces aliments pour lutter contre les anémies du jeune enfant. En outre, la promotion de laits industriels n'est certainement pas souhaitable, lorsque l'on sait combien leur emploi décourage l'allaitement maternel laquelle demeure la meilleure source de fer pour le nourisson.

En résumé, l'enrichissement est une mesure d'action préventive sur le long terme qui suppose une bonne collaboration entre le secteur privé de la transformation alimentaire et les pouvoirs publics qui doivent en assurer le contrôle.

PERSPECTIVES ET CONCLUSION

La lutte contre la carence en fer a reposé jusqu'ici sur l'utilisation prédominante, voire exclusive selon les pays, de l'une ou l'autre de ces stratégies, avec des résultats dans l'ensemble décevants. La diversification alimentaire ne produit des effets que très lentement car elle est liée à l'amélioration des conditions économiques et de la sécurité alimentaire. La supplémentation donne des effets certes rapides mais elle suppose un système de distribution de soins bien organisé et efficace. Quant à l'enrichissement des aliments, s'il n'a pas un effet immédiat, car sa mise en place est longue, il constitue la seule stratégie dont on puisse escompter un effet dans un avenir raisonnablement rapproché. Aussi, les groupes d'experts internationaux en sont-ils venus à préconiser la mise en œuvre simultanée de ces stratégies (24, 27), ce qui suppose un effort conjugué de différents secteurs : agriculture, agro-alimentaire et santé. La nature même de la carence en fer, de même que les besoins tout spécialement élevés de la femme et de l'enfant, nécessitent indiscutablement une approche conjuguée, seule capable de réduire la prévalence des anémies par carence martiale dans un avenir proche. Les études de coût/bénéfice

menées dans certains pays comparant le coût des mesures préventives à celui des effets de la carence sur la santé vont tout à fait dans ce sens (18).

Une telle approche n'a pas manqué de soulever la question de l'éventuelle toxicité d'apports excédentaires en fer, du moins pour certaines parties de la population. En réalité, mis à part les rares cas d'hémochromatose et certaines formes d'hémoglobinopathies, rares elles aussi, on peut affirmer que ce risque est extrêmement réduit dans le contexte des PED et n'est pas de nature à remettre en cause le principe d'une approche conjuguée. D'ailleurs, la mise en place de ces mesures doit toujours s'accompagner d'un suivi biologique du statut en fer de la population et d'une estimation des quantités de fer ingérées afin de moduler les recommandations concernant les doses de fer à introduire dans le produit enrichi.

En conclusion, la carence en fer demeure actuellement la maladie nutritionnelle la plus répandue dans le monde, tout spécialement en milieu tropical. Seuls les efforts conjugués des différents secteurs concernés, santé, agriculture, industries agro-alimentaires pourront entraîner une réduction significative de sa prévalence. Les résultats encourageants obtenus dans plusieurs pays devraient inciter les responsables nationaux à multiplier les initiatives dans ce sens.

REFERENCES

- 1 - UNITED NATIONS ACC/SCN - Third report on the world nutrition situation. Geneva, 1997.
- 2 - HALLBERG L., ASP N. - Iron nutrition in health and disease. John Libbey ed., 1996, London, 364 p.
- 3 - BOTHWELL T., CHARLTON R., COOK J., FINCH C. - Iron metabolism in man. Blackwell Scientific Publications ed., Oxford 1979.
- 4 - BOTHWELL T., CHARLTON R. - Iron deficiency in women. The Nutrition Foundation, Washington D.C., 198.
- 5 - HALLBERG L. - Bioavailability of dietary iron in man. *Annu. Rev. Nutr.* 1981; **1** : 123-147.
- 6 - COOK J.D. - Adaptation in iron metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; **51** : 301-308.
- 7 - ANDREWS N. - Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 1999; **341** : 1986-1995.
- 8 - BOTHWELL T. - Overview and mechanisms of iron regulation. *Nutr. Rev.* 1995; **53** : 237-245.
- 9 - DALLMAN P.R., SIIMES M.A., STEKEL A. - Iron deficiency in infancy and childhood. *Am. J. Clin. Nutr.* 1980; **33** : 86-118.
- 10 - GREEN R., CHARLTON R., SEFTEL H. et Coll. - Body iron excretion in man : a collaborative study. *Am. J. Med.* 1968; **45** : 336-353.
- 11 - HALLBERG L. - Iron balance in pregnancy. In « BERGER H. - Vitamins and minerals in pregnancy and lactation ». Raven Press ed., New York, 1988, pp 115-127.
- 12 - Besoins en vitamine A, fer, acide folique et vitamine B12. Rapport d'une consultation mixte FAO/OMS. Collection FAO : alimentation et nutrition, 1989, n°23, Rome, 107 p.
- 13 - FAO. - Food balance sheets. Document AGROSTAT/PC, FAO, Rome, 1992.
- 14 - INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANEMIA CONSULTATIVE GROUP. - Guidelines for the eradication of iron deficiency. The nutrition foundation, New York, 1977.
- 15 - GILLESPIE S., JOHNSTON J. - Expert consultation on anemia determinants and interventions. The micronutrient initiative. Ottawa, Canada, 1998.
- 16 - POLLIT E. - Iron deficiency and cognitive function. *Annu. Rev. Nutr.* 1993; **13** : 521-537.
- 17 - SCRIMSHAW N. - Functional consequences of iron deficiency in human populations. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.* 1984; **30** : 47-63.
- 18 - VITERI F. - Prevention of iron deficiency in prevention of micronutrient deficiencies. In : « BOARD ON INTERNATIONAL HEALTH, FOOD AND NUTRITION - Tools for policy makers and public health workers ». National Academy Press ed., Washington, 1997, pp 45-103.
- 19 - DALLMAN P.R. - Iron deficiency and the immune response. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; **46** : 329-334.
- 20 - HERCBERG S., GALAN P. - Assessment of iron deficiency in populations. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 1985; **33** : 228-239.
- 21 - COOK J., SKIKNE B., BAYNES R. - Screening strategies for nutritional iron deficiency. In « S. FOMON, S. SLOTKIN - Nutritional anemias ». Raven Press ed., New York, 1992, pp 159-168.
- 22 - COOK J., SKIKNE B., BAYNES R. - The use of the serum transferrin receptor for the assessment of iron status. In « HALLBERG L., ASP N. - Iron nutrition in health and disease ». John Libbey ed., 1996, pp 49-58.
- 23 - DEMAeyer E. - Prévenir et combattre l'anémie ferriprive dans le cadre des soins de santé primaires. OMS ed., Genève, 1991.
- 24 - WHO - Iron deficiency : indicators for assessment and strategies for prevention. Document WHO/NUT/96.12, Geneva, 1997, 29 p.
- 25 - YIP R. - Assessment of the prevalence and nature of iron deficiency for populations : the utility of comparing haemoglobin distributions. In « HALLBERG L., ASP N. - Iron nutrition in health and disease ». John Libbey ed., 1996, pp 31-48.
- 26 - YIP R. - The challenge of improving iron nutrition : limitations and potentials of major intervention approaches. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1997; **51 Suppl.** : S16-S24.
- 27 - FAO/ILSI - Preventing micronutrient malnutrition : a guide to food-based approaches. ILSI Press ed., Washington D.C., 1997, 105 p.
- 28 - ALLEN L., AHLUWALIA N. - Improving iron status through diet : the application of knowledge concerning dietary iron bioavailability in human populations. John Snow ed., Inc/OMNI, Arlington, VA, 1997, 83 p.
- 29 - GILLESPIE S., KEVANY J., MASON J. - Controlling iron deficiency ACC/SCN state-of-the-art series, Nutrition policy paper n° 9, 1991, Geneva, 93 p.
- 30 - VITERI F. - Iron supplementation for the control of iron deficiency in populations at risk. *Nutr. Rev.* 1997; **55** : 195-208.
- 31 - STOLTZFUS R., DREYFUSS M. - Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anemia. INACG/WHO/UNICEF, 1998, 39 p.
- 32 - WHO - Iron supplementation during pregnancy : why are not women complying ? A revue of available information. Document WHO/MCH/90.5 Genève 1990, 48 p.
- 33 - COOK J.D., REDDY M.D. - Efficacy of weekly compared with daily iron supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1995; **62** : 117-120.
- 34 - STOLTZFUS R., DREYFUSS M., CHWAIA H.M., ALBONICO M. - Hookworm control as a strategy to prevent iron deficiency. *Nutr. Rev.* 1997; **55** : 223-232.
- 35 - HURRELL R.F. - Preventing iron deficiency through food fortification. *Nutr. Rev.* 1997; **55** : 210-222.
- 36 - HURRELL R.F. - Types of food fortificants. Non elemental sources. In « CLYDESDALE F.M., WIEMER K.L. - Iron fortification of foods ». Academic Press ed., New York, 1985, pp 39-53.
- 37 - BOTHWELL T., MACPHAIL P. - Prevention of iron deficiency by food fortification. In « FOMONS J., SLOTKIN S. - Nutritional anemias ». Raven Press ed., New York, 1992, pp 183-192.
- 38 - INTERNATIONAL NUTRITIONAL ANEMIA CONSULTATIVE GROUP - Iron EDTA for food fortification. The Nutrition Foundation, Washington, 1993, 54 p.