

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014

**LA LACTOFERRINE BOVINE :  
UNE ALTERNATIVE AU SULFATE FERREUX EN CAS D'ANÉMIE  
FERRIPRIVE DURANT LA GROSSESSE ?**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME**

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

**Charlotte Mattioli**

Née le 13 novembre 1990 à Colmar

Directeur de mémoire : Dr Estelle Ayme-Dietrich



UNIVERSITÉ DE STRASBOURG  
ÉCOLE DE SAGES-FEMMES DE STRASBOURG

ANNÉE UNIVERSITAIRE 2013 – 2014

**LA LACTOFERRINE BOVINE :  
UNE ALTERNATIVE AU SULFATE FERREUX EN CAS D'ANÉMIE  
FERRIPRIVE DURANT LA GROSSESSE ?**

**DIPLÔME D'ÉTAT DE SAGE-FEMME**

MÉMOIRE PRÉSENTÉ ET SOUTENU

PAR

**Charlotte Mattioli**

Née le 13 novembre 1990 à Colmar

Directeur de mémoire : Dr Estelle Ayme-Dietrich

Mes remerciements s'adressent,

À Madame Estelle Ayme-Dietrich, ma maîtresse de mémoire, pour sa disponibilité et ses précieux conseils.

Au Professeur Laurent Monassier pour avoir pris le temps de lire ce travail et d'y apposer un regard critique.

À Madame Véronique Paquet pour son accompagnement dans l'élaboration de ce mémoire et ses corrections.

Aux précieuses amies qui ont partagé les moments de joies, mais aussi de stress et de doutes, qui ont parsemé ces quatre dernières années.

À tous ceux qui, de près ou de loin, m'ont soutenue durant mes études.

# **SOMMAIRE**

<b>INTRODUCTION</b> .....	4
1. Le fer dans l'organisme : régulation de l'absorption, métabolisme.....	5
2. Carence en fer, anémie et grossesse.....	8
3. La lactoferrine bovine.....	13
4. Intérêt de notre travail.....	17
<b>MATÉRIEL ET MÉTHODES</b> .....	18
1. Sélection du matériel.....	19
2. Méthodes.....	21
<b>RÉSULTATS</b> .....	22
1. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia : a prospective controlled randomized study.....	23
2. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women.....	27
3. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women.....	36

<b>DISCUSSION</b> .....	40
1. Critiques sur la méthodologie des études et la validité interne des résultats.....	41
2. Critiques sur la validité externe.....	48
3. État des lieux de la supplémentation en France.....	52
<b>CONCLUSION</b> .....	54
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	57

# **INTRODUCTION**



# **1. Le fer dans l'organisme : régulation de l'absorption, métabolisme**

## **1.1. Généralités**

Le fer est un élément nécessaire à la vie. Il a un rôle de cofacteur essentiel pour de nombreux processus biologiques, comme le transport de l'oxygène, le transport d'électrons ou la synthèse d'ADN.

La plus grande majorité du fer (environ 65%) est contenue sous forme hémique, liée à l'oxygène au sein du noyau hème de l'hémoglobine et de la myoglobine. Le fer non hémique (environ 30 %) constitue quant à lui le fer de réserve, stocké via la ferritine et l'hémosidérine. Les 5 % restants se partagent entre les structures fer-souffre des enzymes respiratoires, et la fraction liée à la transferrine dans le plasma.

Les faibles capacités d'élimination urinaire du fer rendent indispensable l'existence d'un circuit fermé du fer, finement régulé, dans le but d'éviter toute situation d'hémosidérose par surcharge en fer (1).

## **1.2. L'homéostasie du fer**

La quantité de fer absorbée depuis l'alimentation est modulée en fonction du sexe et de la période de la vie de l'individu (augmentée pendant la grossesse par exemple) mais également en fonction des besoins de l'organisme : il est en effet nécessaire de compenser les pertes physiologiques, ou non (saignements excessifs), de l'organisme.

L'absorption du fer non hémique a lieu au pôle apical des entérocytes duodénaux et jéjunaux. C'est un mécanisme actif hautement régulé faisant intervenir plusieurs acteurs : la cytochrome B réductase duodénale (DcytB), un transporteur de cations divalents (DMT1), la ferroportine (FPN) couplée à une ferroxidase (hephaestine), puis enfin une protéine de transport appelée transferrine. L'absorption du fer hémique fait intervenir un transporteur de fer hémique et une hème oxygénase (1,2).

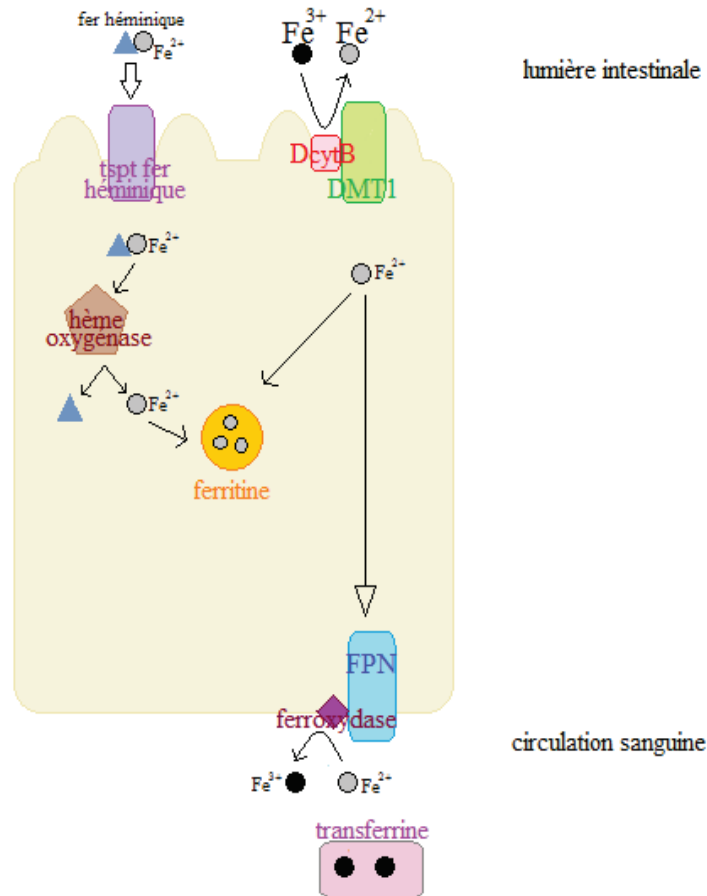


Figure 1. Schéma de l'absorption intestinale du fer.

$\text{Fe}^{2+}$  : fer ferreux ;  $\text{Fe}^{3+}$  : fer ferrique ; DcytB : cytochrome B réductase duodénale ; DMT1 : transporteur de cations divalents ; FPN : ferroportine.

### 1.3. Régulation de l'absorption intestinale de fer :

Le niveau d'expression des différentes protéines impliquée dans l'absorption du fer est hautement contrôlé afin de pouvoir compenser les pertes physiologiques de l'organisme et les éventuels saignements.

- Le système de régulation intracellulaire :

Il est principalement représenté par le système iron responsive element/iron regulatory proteins (IRE/IRP) qui a un rôle crucial dans le contrôle de l'expression de la ferritine, de DMT1 et de FPN.

Les IRP, via un mécanisme post-transcriptionnel, vont pouvoir réguler l'expression des protéines et enzymes impliquées dans le stockage, le transport et l'utilisation du fer dans la cellule. Les IRE sont des motifs nucléotidiques présentes sur les ARNm des protéines à réguler : les IRP reconnaissent ces séquences et s'y fixent pour former un complexe qui pourra soit inhiber soit induire la synthèse de la protéine. Les IRP ont également un rôle de « senseur du fer » : la fixation d'un IRP sur le motif IRE de DMT1 entraîne l'augmentation de l'expression de ce transporteur, augmentant ainsi l'absorption intestinale de fer. Au contraire, la fixation sur le motif IRE de la FPN va inhiber l'expression de cette dernière, entraînant une diminution de l'export de fer dans le plasma (1).

– La régulation systémique :

L'un des pivots de cette régulation est l'hepcidine, une hormone peptidique synthétisée par les hépatocytes puis sécrétée dans le plasma et l'urine. Elle interagit avec la FPN, entraînant sa phosphorylation, son internalisation et sa dégradation. Elle diminue donc l'export de fer vers le sang et provoque l'augmentation du stockage du fer par la ferritine dans les entérocytes. Une diminution ou une augmentation des stocks de fer se répercutera sur l'expression de l'hepcidine dont la synthèse diminuera ou augmentera pour réguler l'export de fer (1–3).

La régulation de la synthèse d'hepcidine est donc primordiale pour maintenir l'homéostasie du fer. Elle est notamment influencée par les phénomènes inflammatoires : l'interleukine 6 (IL-6) et d'autres cytokines induisent sa transcription par les hépatocytes et donc la diminution des FPN et donc par conséquent une diminution de la sidérémie ; on retrouve notamment ce mécanisme dans les anémies dues aux maladies chroniques.

Les conditions d'hypoxie (facteur transcriptionnel sensible à l'hypoxie HIF) font diminuer l'expression de l'hepcidine, tandis que la synthèse de DcytB et DMT1 augmente, provoquant ainsi une augmentation de la sidérémie (1,4).

- La régulation par le foie :

Le foie, plus précisément les macrophages du foie, est l'organe principal de stockage du fer : il est donc un site majeur de dépôt lors de surcharge en fer, ce qui peut engendrer des lésions progressives pouvant aller jusqu'à la cirrhose ou le carcinome hépatocellulaire. Afin d'éviter cela, la saturation en fer de la Tf peut être détectée par un système dit « iron sensor » ou capteur de fer situé à la membrane des hépatocytes et permettant d'ajuster la synthèse d'hepcidine.

- La régulation par l'érythropoïèse :

L'érythropoïèse a également un rôle prépondérant compte tenu que le fer est nécessaire à la production journalière d'environ 200 milliards d'érythrocytes. La majorité de ce fer provient du recyclage des globules rouges en fin de vie par les macrophages. Toute situation augmentant l'érythropoïèse (saignements, hémolyse, hypoxie...) réprimera la synthèse d'hepcidine afin d'augmenter la quantité de fer disponible pour la formation de nouveaux globules rouges, sans tenir compte d'une éventuelle surcharge en fer de l'organisme (1).

## **2. Carence en fer, anémie et grossesse**

### **2.1. La carence en fer et l'anémie dans la population générale**

La carence en fer est le déficit nutritionnel le plus fréquent au monde, et c'est également la cause la plus courante d'anémie (50% des cas). La base de données mondiale de l'Organisation Mondiale de la Santé est la seule source d'estimation sur l'anémie. Les dernières données datent de 2005 et la prévalence mondiale de l'anémie dans la population générale atteignait alors 24,8%, soit 1,62 milliards de personnes (5).

L'anémie est un état pathologique dans lequel la quantité d'hémoglobine est insuffisante pour répondre aux besoins physiologiques de l'organisme.

Ces besoins diffèrent d'un individu à l'autre. Certains des éléments susceptibles de les faire varier sont l'âge et le sexe de l'individu, la grossesse, l'altitude, la consommation de tabac.

Les symptômes de l'anémie ferriprive ne sont pas spécifiques et passent souvent inaperçus, le diagnostic n'étant en général posé qu'à un stade déjà avancé de la carence en fer.

Certains symptômes ne sont pas spécifiques: fatigue, dyspnée d'effort, vertiges, diminution des performances, pâleur, pouls accéléré... D'autres sont plus évocateurs : troubles des ongles (ongles fragiles, cheveux secs et cassants), signes digestifs, signes cutanés (peau sèche, prurit).

Pour poser un diagnostic d'anémie, c'est le taux d'hémoglobine qui a été retenu comme indicateur. Les seuils pour la population générale ont été définis par des comités d'experts et n'ont pas été modifiés depuis 1968. Une classification différenciant les anémies légères/modérées/sévères est apparue en 1989 (6).

Tableau I. Valeurs seuils de l'hémoglobine pour le dépistage d'une anémie chez des adultes (âge > 15ans)

Statut	Hommes	Femmes
Non anémié	≥ 13 g/dl	≥ 12 g/dl
Anémie légère	10 – 12,9 g/dl	11 – 11,9 g/dl
Anémie modérée	8 – 10,9 g/dl	8 – 10,9 g/dl
Anémie sévère	< 8 g/dl	< 8 g/dl

La carence en fer est le résultat d'une balance négative à long terme, pouvant être provoquée par une insuffisance d'apport (alimentation carencée, pauvre en viande et poisson, œufs, produits laitiers), une augmentation des besoins ou des pertes exagérées non compensées. Les réserves en fer diminuent donc progressivement (diminution du taux de ferritine, puis du taux de fer sérique) et ne permettent plus de répondre aux besoins de l'organisme. En parallèle, on observe alors une augmentation du taux de transferrine sérique pour essayer de compenser la diminution des réserves : il en résulte une diminution du coefficient de saturation de la transferrine.

Lorsque la carence atteint son stade le plus sévère, la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse est trop faible, on constate donc une diminution progressive de l'hémoglobine : c'est l'apparition de l'anémie par carence martiale (7).

En combinant la mesure du taux d'hémoglobine aux taux de fer sérique, de ferritine et à la capacité totale de fixation ou au coefficient de saturation de la transferrine, on obtient donc un bon reflet du statut en fer de l'individu (8).

Tableau II. Valeurs normales d'hémoglobine, de fer sérique, de ferritine et de transferrine chez une personne adulte.

Hémoglobine		12g/dl
Fer sérique	12-30 $\mu\text{mol/l}$	12-30 $\mu\text{g/dl}$
Ferritine plasmatique		20-200 $\mu\text{g/l}$
CTF	45-65 $\mu\text{mol/l}$	450-650 $\mu\text{g/l}$

CTF = capacité de fixation totale de la transferrine

Il est important de noter que le taux de ferritine peut être augmenté lors des processus infectieux, entraînant de faux négatifs (5,9).

## **2.2. La carence en fer et l'anémie ferriprive pendant la grossesse**

L'anémie chez la femme enceinte se définit au premier et au troisième trimestre de grossesse par une Hémoglobine (Hb)  $\leq 11\text{g/dl}$  et  $\leq 10,5\text{g/dl}$  au deuxième trimestre. C'est une pathologie fréquente chez les femmes enceintes : on estime à 41,8% la prévalence mondiale de femmes enceintes avec une Hb  $< 11\text{g/dl}$ . Cette prévalence varie énormément selon les différentes régions du monde : elle est supérieure à 57% en Afrique tandis qu'elle atteint environ 25% dans les régions d'Europe et des Amériques. Globalement, on compte 56,4 millions de femmes enceintes anémiées dans le monde (5).

La grossesse représente un facteur de risque du fait de l'augmentation des besoins en fer : une augmentation des apports à hauteur de 700 à 850 mg/jour est en effet indispensable pour permettre le bon développement de l'unité foeto-placentaire (9).

Chez la femme en bonne santé, le taux d'hémoglobine va varier au cours de la grossesse car il s'ajuste à l'augmentation physiologique du volume sanguin et aux besoins du fœtus en fer. Ainsi, on observe une diminution de l'hémoglobine au cours du premier trimestre, diminution qui atteint son minimum au deuxième trimestre avant de ré-augmenter au troisième trimestre.

Une classification en anémie légère/modérée/sévère a été mise en place pour permettre de d'évaluer la gravité de l'anémie (6).

Tableau III. Valeurs de l'hémoglobine et éléments cliniques des différents stades de l'anémie chez les femmes enceintes.

	Clinique	Taux d'hémoglobine
Non anémiée	Ø	≥ 11 g/dl
Anémie légère	pâleur palmaire ou conjonctivale, fatigue	10 – 10,9 g/dl
Anémie modérée		7 – 9,9 g/dl
Anémie sévère	pâleur palmaire ou conjonctivale sévère ; tachypnée >30resp/min, faible résistance à l'effort	≤ 7 g/dl

Des taux bas d'Hb correspondants à des anémies de modérées à sévères ont été associés à une augmentation des risques périnataux pour la mère et son nouveau-né (mortalité maternelle, risque de prématurité), ainsi qu'à une augmentation de la mortalité infantile globale. Le risque est directement lié à la sévérité du déficit en hémoglobine. L'anémie ferriprive a été mise en cause dans les retards de croissance et de développement aussi bien in utero (faibles poids de naissance des nouveau-nés) qu'à plus longue échéance (troubles dans les acquisitions cognitives et le développement intellectuel).

Ces risques sont plus élevés chez les femmes diagnostiquées anémiques dès le commencement de la grossesse, par rapport aux femmes chez qui l'anémie s'installe en cours de gestation (5,7,9). Il est difficile de définir un seuil d'hémoglobine en dessous duquel ces risques périnataux deviennent plus conséquents. En général, les études s'accordent sur le fait que les risques sont minimes si le taux d'hémoglobine est supérieur à 11g/dl ; selon les études, les risques de faible poids de naissance et de prématurité augmentent de façon significative à partir d'un taux d'hémoglobine variant entre 10,9 et 9 g/dl (10).

Ces implications soulignent l'importance d'une prise en charge de la carence en fer et de l'anémie ferriprive pendant la grossesse.

### **2.3. Intérêt de la supplémentation**

La carence en fer, et de surcroît l'anémie par carence martiale, ne sont donc pas sans conséquences.

Les stratégies de prévention mises en place contre la carence en fer et l'anémie sont les suivantes : une diversification alimentaire et une amélioration de la diététique, un enrichissement des aliments et une supplémentation préventive en fer. L'efficacité de cette supplémentation dépend surtout de la compliance. Une étude rétrospective sur 308 femmes enceintes a montré que l'anémie était associée de façon significative à la non compliance du traitement de supplémentation en fer (OR 6,19 95% IC 2,55–15,02  $p < 0,0001$ ) (11). Hors, la prise des comprimés est souvent irrégulière, les patients étant rendus réticents par l'apparition d'effets secondaires : douleurs abdominales, nausées, diarrhées, constipation, selles noires. La sévérité de ces effets secondaires augmente avec les doses ingérées (5,9).

Les dernières recommandations de l'Organisation Mondiale de la Santé (2012) concernant la supplémentation en fer pendant la grossesse sont les suivantes :

Mise en place d'une supplémentation orale journalière prophylactique en fer et en acide folique chez toutes les femmes enceintes dans le cadre de la prise en charge anténatale, afin de diminuer les risques de petits poids à la naissance, d'anémie maternelle et de carence en fer (la supplémentation en acide folique vise aussi à diminuer les anomalies de fermeture du tube neural) ; soit 30 à 60 mg d'élément fer (soit 150mg de sulfate ferreux) associé à 0,4mg d'acide folique à débiter dès que possible en prise quotidienne tout au long de la grossesse chez toutes les femmes enceintes. Les doses seront adaptées (augmentation à 120mg d'élément fer) si une prise en charge thérapeutique est nécessaire (diagnostic d'une anémie) ou dans les pays où la prévalence de l'anémie est supérieure à 40% (60mg d'élément fer) (12).



Une récente revue de la littérature par la Cochrane incluant 60 études randomisées (niveaux de preuves variant de moyen à bas) a mis en évidence les effets positifs de cette supplémentation. Les résultats chez les femmes traitées par fer de façon journalière rendent effectivement compte d'une diminution du risque d'anémie (13% à terme si supplémentées contre 35% si placebo), de carence en fer (RR 0,44) et d'anémie par carence en fer (4,4% vs 13%) au terme de la grossesse. On note également un moindre risque de poids de naissance inférieur à 2500g (8,4% vs 10,2%) mais aucun effet sur le risque d'accouchement prématuré (risque relatif de 0,88, non significatif), de mort infantile ou d'infection pendant la grossesse. De plus les effets indésirables gastro-intestinaux de cette supplémentation sont conséquents (présents chez 25,3% des femmes supplémentées vs 9,9%) (13).

### **3. La lactoferrine bovine**

L'existence de la lactoferrine a été démontré dans les années 1930, mais il a fallu attendre les années 60 pour que la molécule soit isolée et purifiée (14). On retrouve une grande homologie de séquence entre les protéines des différentes espèces de mammifères, notamment entre la lactoferrine humaine et la lactoferrine bovine (bLf).

La lactoferrine (Lf) est une glycoprotéine d'environ 80kDa naturellement exprimée et sécrétée par les cellules glandulaires épithéliales : elle se retrouve donc en abondance dans le colostrum, le lait mature, les sécrétions exocrines (salive, larmes, sperme, autres sécrétions des muqueuses) et également dans les granules secondaires des neutrophiles.

C'est une métalloprotéine de la famille des protéines transporteuses de fer : les transferrines. Son affinité pour le fer est 35 fois supérieure à celle de la transferrine humaine.

Elle se compose d'une chaîne polypeptidique bilobée comprenant 689 acides aminés ; chaque lobe (N-terminal et C-terminal) possède deux domaines délimitant une cavité profonde où peut se fixer de façon réversible un ion ferrique  $Fe^{3+}$ .

– La liaison des atomes de fer

Les deux domaines de chaque lobe se referment sur l'atome de fer : la molécule passe alors en configuration holo-Lf. C'est une structure hautement stable et rendue très rigide par une liaison synergique avec un anion bicarbonate  $\text{CO}_3^{2-}$  et via 4 liaisons covalentes avec la chaîne polypeptidique : 1 résidu acide aspartique, 2 résidus tyrosine et 1 histidine. Ces ligands fournissent les charges négatives nécessaires pour équilibrer les charges positives du  $\text{Fe}^{3+}$ , et le bicarbonate permet une libération pH dépendante du fer.

Comme la transferrine, la Lf a la capacité de lier d'autres ions métalliques ( $\text{Al}^{3+}$   $\text{Mn}^{2+}$   $\text{Cu}^{2+}$   $\text{Zn}^{2+}$  ...), mais avec une moindre affinité que pour le fer (15).

– La libération des atomes de fer

La libération du fer nécessite la déstabilisation de l'holo-Lf. On observe dans les lobes un mouvement de rotation ce qui entraîne une désolidarisation des domaines et donc l'ouverture de la structure en apo-Lf, permettant la libération des atomes de fer. Cette apo-Lf est très flexible, on en décrit différentes variétés selon que ce soit les domaines du lobe N-terminal ou C-terminal qui effectuent la rotation (16–18).

– Rôle de la lactoferrine dans la protection microbienne :

Certains pathogènes microbiens dépendent du fer pour se développer. La Lf peut séquestrer cet élément essentiel et limiter ainsi la croissance de ces pathogènes (ex : *Escherichia coli*). Dans le même temps, cela n'interrompt pas la croissance des bactéries bénéfiques à l'hôte qui ne nécessitent que peu de fer pour se développer, la Lf pouvant même leur céder ses atomes de fer pour favoriser leur développement.

Il existe également une activité antimicrobienne indépendante de la capacité à lier le fer, due à une activité bactéricide directe des peptides issus du domaine N-terminal sur les gram - et les gram +, dont ils lysent la membrane cellulaire.

On a également mis en évidence une activité antivirale sur des virus à ADN et à ARN tels que l'herpès, le cytomégalovirus ou le virus de l'immunodéficience humaine : le mécanisme d'action n'est pas très clair mais reposerait à priori sur l'inhibition de l'interaction entre le virus et la cellule hôte. La Lf possède également une activité antifongique et antiparasitaire. Sa présence dans les granules secondaires des neutrophiles, recrutés en première ligne sur les sites d'infections, est également importante dans la régulation des processus inflammatoires. Il y a augmentation de l'activité bactéricide des neutrophiles par fusion des granules secondaires avec les phagosomes, ce qui assure l'apport de fer nécessaire pour stopper la formation de radicaux libres.

Son rôle anti-inflammatoire est également dû à l'inhibition de production des cytokines pro-inflammatoires (exemple : IL-6) (14,15).

– Rôle de la lactoferrine dans l'absorption du fer :

Les protéines de la famille des transferrines sont impliquées dans la régulation de l'absorption du fer. Du fait de sa présence dans le lait et de sa similarité avec la transferrine, on a vite supposé que la Lf jouait également un rôle dans le transport ou l'absorption du fer chez les nourrissons. La première hypothèse à ce sujet fut que la molécule jouerait un rôle de médiateur dans l'absorption du fer chez les nourrissons, en fixant le fer au niveau de l'intestin et en permettant son transfert jusqu'à la circulation sanguine. Certains éléments vont dans le sens de cette hypothèse comme la découverte des récepteurs spécifiques à la Lf à la surface des cellules de la muqueuse intestinale (LfR ou intelectine), ou l'augmentation du taux de ferritine chez des nourrissons nourris avec du lait et supplémentés en lactoferrine.

Mais les résultats des études restent conflictuels concernant un éventuel rôle promoteur ou inhibiteur de l'absorption du fer par la Lf (14,15). A priori la lactoferrine jouerait un rôle mixte dans l'absorption intestinale du fer. Elle favoriserait son absorption chez les nourrissons, et inversement, elle pourrait réguler l'absorption intestinale du fer et protéger la muqueuse contre une captation excessive de fer qui serait toxique pour l'organisme chez les sujets adultes (19)

Cependant, pour que la prise orale de Lf puisse avoir un effet régulateur sur l'absorption intestinale du fer, la Lf doit résister à l'action des protéases du tractus gastro-intestinal pour arriver jusqu'à son site d'action. Très peu d'études se sont penchées sur cette question.

Une étude a réussi à mettre en évidence de la Lf intacte et des fragments de Lf dans les selles de nouveau-nés et de jeunes enfants allaités, ce qui indique qu'une partie de la molécule résiste à la digestion. Mais le taux de survie diminue avec l'âge (14).

La caractéristique la plus importante de la lactoferrine à l'égard de sa susceptibilité à la protéolyse est la grande labilité de la forme apo-Lf. Des études biochimiques ont montré que la forme apo-Lf est rapidement dégradée par la trypsine en petits peptides, tandis que la forme saturée en fer (holo-Lf) est relativement résistante à la digestion, et ne donne lieu qu'à de grands fragments qui conservent leur capacité de fixation du fer (19).

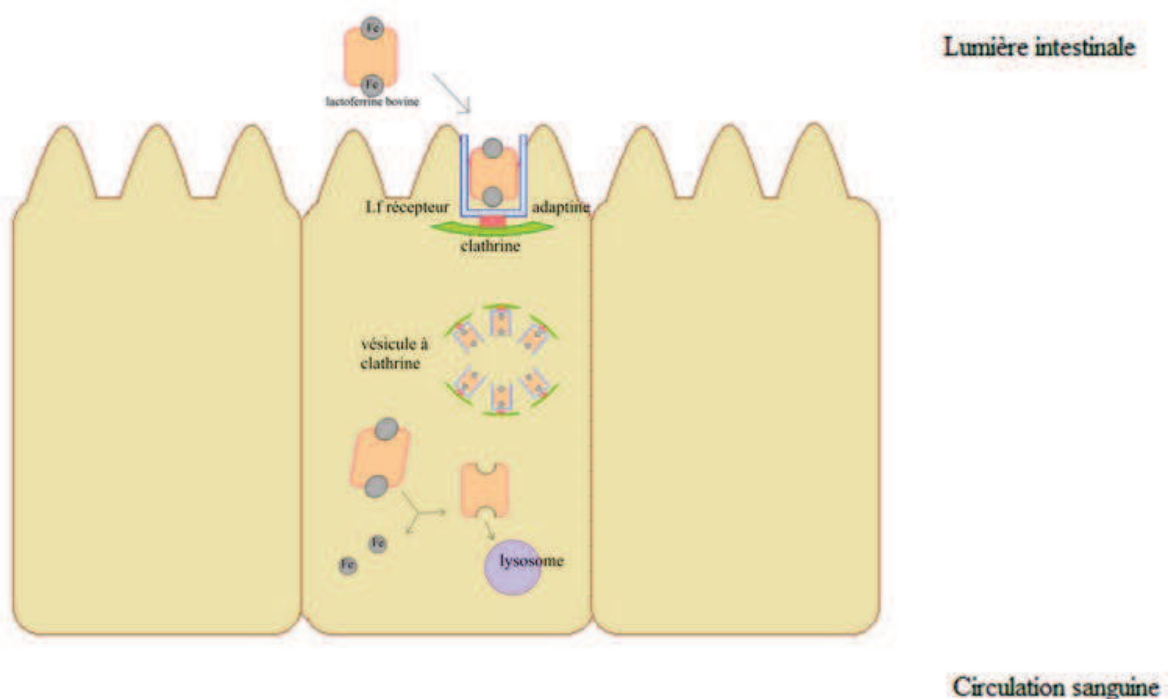


Figure 2. Mécanisme de l'internalisation de la lactoferrine dans les cellules intestinales.

La Lf est internalisée via le récepteur LfR situé au pôle apical des entérocytes. Cette internalisation se fait par l'intermédiaire d'une endocytose médiée par la clathrine. Cependant, ce n'est pas un mécanisme exclusif. Ce récepteur permet l'internalisation de la Lf mais pas son recyclage après la libération des atomes de fer. En tant que protéine, la Lf constitue une source d'acides aminés et peut donc être catabolisée comme toutes les autres protéines. Après avoir libéré ses atomes de fer, la Lf est donc transportée vers les lysosomes où elle peut être dégradée (20,21).

#### **4. Intérêt de notre travail**

Nous avons souligné le fait que l'anémie par carence martiale est une pathologie fréquente avec des conséquences potentielles non négligeables (accouchement prématuré, faible poids de naissance). Un dépistage et une prise en charge de ce trouble sont donc indispensables pour assurer le bon déroulement de la grossesse.

De façon générale, c'est la supplémentation orale par sulfate ferreux qui est le plus souvent proposé pour le traitement et la prévention de l'anémie ferriprive chez la femme enceinte. L'un des facteurs limitant de cette supplémentation est le manque de compliance de la part des patientes, principalement due à la mauvaise tolérance du traitement (effets secondaires gastro-intestinaux). La lactoferrine bovine, via son implication dans la régulation de l'absorption du fer, semble avoir un rôle à jouer dans le traitement et la prévention de l'anémie.

Le but de notre travail sera de déterminer si la supplémentation orale en lactoferrine bovine peut représenter une alternative efficace à celle en sulfate ferreux, avec un meilleur profil de tolérance, chez des femmes enceintes souffrant d'anémie par carence en fer.

# **MATÉRIEL ET MÉTHODES**

## **1. Sélection du matériel**

Notre recherche documentaire a débuté en mai 2013 et s'est terminée en décembre 2013. Nous avons limité notre recherche aux articles publiés entre 2003 et 2013, écrits en anglais ou en français, en nous appuyant sur les bases de données suivantes :

- MEDLINE grâce à son interface d'interrogation en ligne PUBMED
- SCIENCE DIRECT

Nous avons également recherché des informations auprès de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), de la Haute Autorité de Santé (HAS) et du Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF).

Le portail terminologique de santé du site internet Catalogue et Index des Sites Médicaux de langue Française (Cismef) a été utilisé afin de traduire les mots-clés souhaités, du français à l'anglais.

Les termes utilisés pour la recherche étaient : « iron » ou « iron supplementation » ou « ferrous sulfate », « bovine lactoferrin », « pregnancy » ou « pregnant women », « oral supplementation » et « anemia ».

L'opérateur logique utilisé pour faire le lien entre les différents mots clés était « AND ».

Les combinaisons que nous avons principalement utilisées étaient les suivantes :

- « iron supplementation » AND « pregnancy »
- « bovine lactoferrin » AND « pregnancy »
- « iron supplementation » AND « bovine lactoferrin » AND « pregnancy »
- « iron supplementation » AND « bovine lactoferrin » AND « anemia »

Une lecture approfondie des titres et des résumés des articles nous a permis de cibler les articles dont les objectifs correspondent le mieux à notre problématique et notre population.

Certains des articles dont le contenu ne correspondait pas totalement à notre problématique ont été utilisés dans le chapitre « Discussion » de ce travail.

Nous avons sélectionné les articles suivants :

- Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study (22).

Auteurs : Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C.

Revue : Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica ; Impact factor (IF) 2013 : 1,85

Année de publication : 2009

Étude prospective randomisée dont l'objectif est de comparer l'efficacité et la tolérance de la supplémentation orale en sulfate ferreux et en lactoferrine bovine chez des femmes enceintes souffrant d'anémie ferriprive.

- Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women (23).

Auteurs : Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P.

Revue : International Journal of Immunopathology and Pharmacology ; IF 2012 : 2,991

Année de publication : 2010

Étude double, prospective et randomisée, comparant l'efficacité de la supplémentation orale en sulfate ferreux et la supplémentation en lactoferrine bovine chez des femmes enceintes et chez des femmes en âge de procréer ayant un bilan martial perturbé.

- Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women (24).

Auteurs : Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, et al.

Revue : Biochemistry and Cell Biology ; IF : 2,915

Année de publication : 2006

Étude prospective comparative visant à vérifier si la supplémentation en lactoferrine bovine représente une alternative efficace au traitement par sulfate ferreux chez des femmes enceintes souffrant d'anémie ferriprive.



## **2. Méthodes**

La présentation des articles a été réalisée dans le chapitre Résultats du mémoire, selon le schéma suivant :

présentation de l'étude – méthodes – résultats – discussion et conclusions des auteurs

L'analyse critique est présentée dans le chapitre Discussion de notre travail. Elle a été réalisée en s'appuyant sur la grille de lecture CONSORT (25) et sur la grille de lecture présentée dans le guide méthodologique d'élaboration du mémoire de l'École de sages-femmes de Strasbourg (26).

La bibliographie a été réalisée en utilisant le logiciel Zotéro, selon les normes de Vancouver.

# RÉSULTATS

# **1. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia : a prospective controlled randomized study (22)**

Auteurs : Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C.

## 1. Objectif

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de deux traitements disponibles pour la supplémentation en fer durant la grossesse : le sulfate ferreux et la lactoferrine bovine.

## 2. Matériel et Méthode

139 femmes enceintes souffrant d'anémie ferriprive ont été sélectionnées dans une clinique obstétricale, entre le mois d'octobre 2007 et le mois de février 2008.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- grossesse physiologique
- singleton
- âge gestationnel entre 12 et 36 semaines de grossesse
- Hb < 11g/dl
- fer total < 30 µg/dl
- ferritine < 12µg/l
- CTF > 450µg/l (capacité de fixation de la transferrine)

Les critères d'exclusions étaient les suivants :

- maladies maternelles préexistantes ou gestationnelles (hypertension artérielle, diabète, dysfonctionnement thyroïdien ou pituitaire, « pathologie du foie », désordres nutritionnels)
- pathologies fœtales (ex : microcéphalie, retard de croissance intra-utérin)

Sur les 139 patientes criblées, il y a eu 39 exclusions (30 ne remplissaient pas les critères d'inclusion, 9 ont refusé de participer à l'étude).

Les 100 patientes restantes ont été randomisées en deux groupes de 50 sujets. Les groupes étaient comparables sur les critères de l'âge, de la parité et de l'indice de masse corporelle.

- Groupe A : 50 femmes enceintes traitées par lactoferrine bovine per os, à raison d'1 capsule de 100mg 2 fois par jour pendant 4 semaines.
- Groupe B : 50 femmes traitées par sulfate ferreux (Ferrograd®) per os, à raison d'1 comprimé de 520mg (correspondant à 100mg de fer élémentaire Fe<sup>2+</sup>) 1 fois par jour pendant 4 semaines.

Une supplémentation en calcium mefolinate (Prefolic®) a également été réalisée dans les deux groupes à raison de 15mg par jour.

L'étude a été réalisée en double aveugle : ni les patientes ni le groupe de recherche n'étaient informés du groupe d'appartenance des patientes. Les comprimés étaient identiques et indifférenciables.

D'autre part, les patientes étaient encouragées à poursuivre un régime alimentaire libre, sans restrictions.

Deux prélèvements veineux ont été réalisés pour chaque patiente : le premier lors de leur inclusion dans l'étude (t<sub>0</sub>) et le second après 4 semaines de traitement (t<sub>1</sub>). Ces prélèvements étaient directement analysés sur place.

De plus, les participantes devaient tenir un journal et évaluer quotidiennement l'apparition d'éventuels effets secondaires gastro-intestinaux : douleur abdominale, nausées, vomissements, constipation et diarrhées. Chaque symptôme était coté selon sa sévérité de 0 (absence de symptôme) à 3 (sévère).

Le critère de jugement principal de l'étude était la comparaison du taux d'hémoglobine avant et après 4 semaines de traitement de supplémentation.

Les critères de jugements secondaires étaient le taux de ferritine, le fer total, la capacité totale de fixation de la transferrine et la différence de score de symptômes entre les deux groupes.

Un calcul du nombre de patientes nécessaires pour assurer la puissance de l'étude a été réalisé : des groupes de 40 patientes permettent de mettre en évidence une différence d'un gramme des taux d'hémoglobine, les données étant statistiquement significatives pour une probabilité  $p$  inférieure à 0,05 (risque de première espèce  $\alpha = 5\%$  et erreur statistique  $\beta = 20\%$ ).

### 3. Résultats

Sur les 100 femmes enceintes randomisées, 97 ont complété l'étude : 1 patiente du groupe A fut exclue à cause d'une fausse couche spontanée, 2 patientes du groupe B ont été exclues car elles ont interrompu la prise du traitement à cause d'effets secondaires trop importants (constipation durant plus de 10 jours).

Au final, l'analyse a tenu compte de 49 patientes traitées par lactoferrine bovine (groupe A) et de 48 traitées par sulfate ferreux (groupe B).

Après 30 jours de traitement, les résultats dans les deux groupes sont les suivant :

- augmentation significative du taux d'hémoglobine
- augmentation significative du taux de fer sérique
- augmentation significative du taux de ferritine
- diminution significative de la CTF

Tableau IV. Taux d'hémoglobine, de ferritine, de fer sérique et de la CTF lors de l'inclusion ( $t_0$ ) puis après 30 jours de traitement ( $t_1$ ).

	Groupe A (n=49)		Groupe B (n=48)	
	$t_0$	$t_1$	$t_0$	$t_1$
Hb (g/dl) $\pm$ SD	10,1 $\pm$ 0,5	11,2 $\pm$ 0,5 *	10,1 $\pm$ 0,5	11,5 $\pm$ 0,6 *
Ferritine ( $\mu$ g/l)	10,5 [7,00-13,00]	12,4 [7,90-16,30] *	10,7 [7,60-13,50]	12,6 [8,00-15,60] *
Fer sérique ( $\mu$ g/dl)	34,4 [16,40-54,00]	85,1 [30,00-106,00] *	38,4 [16,00-53,70]	88,1 [37,00-103,60] *
CTF ( $\mu$ g/l)	466,6 [450,00-476,00]	356,4 [295,70-420,00] *	467,4 [450,00-476,00]	356,9 [317,00-412,90] *

Note : \* $p < 0,01$  vs.  $T_0$ .

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux groupes.

L'évaluation des scores médians d'effets secondaires gastro-intestinaux a montré des résultats significativement plus élevés pour les douleurs abdominales et les constipations dans le groupe traité par sulfate ferreux, comparé au groupe traité par bLf.

Tableau V. Score médian d'effets secondaires gastro-intestinaux [95% IC] reportés par les patientes durant les 30 jours de traitement.

	Groupe A		Groupe B	
	n=49	95% IC	n=48	95% IC
douleur abdominale	1	0,6-1,5	2	1,5-2,0 *
nausées	0	0,4-1,2	0	0,3-0,7
vomissements	1	0,6-1,2	1	0,5-1,0
diarrhées	0	0,3-0,7	0	0,3-0,8
constipation	1	1,1-1,7	3	2,1-2,6 *

Note : \*p < 0,01 vs. Groupe B.

#### 4. Discussion et conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la lactoferrine bovine possède probablement la même efficacité que le sulfate ferreux sur les paramètres hématologiques (augmentation de l'hémoglobine, du fer sérique, de la ferritine et diminution de la CTF) et avec une meilleure tolérance (significativement moins d'effets secondaires gastro-intestinaux tels que les douleurs abdominales et la constipation). Ce meilleur profil de tolérance se justifie pour les auteurs par la différence de métabolisme entre les traitements, et également par les doses de produits nécessaires qui sont conséquentes pour la supplémentation par sulfate ferreux (car faible biodisponibilité 10 à 20%).

Considérant que le problème majeur de la supplémentation par sulfate ferreux est le manque de compliance provoqué par les effets secondaires, la lactoferrine bovine semble donc être une alternative prometteuse chez les femmes enceintes souffrant d'anémie ferriprive.

## **2. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. (23)**

Auteurs : Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P.

### 1. Objectif

Cet article présente deux essais cliniques menés en parallèle : le premier chez des femmes en âge de procréer et le second chez des femmes enceintes, toutes atteintes soit d'anémie ferriprive soit de carence en fer. L'objectif des études est de comparer l'efficacité et la tolérance de deux suppléments en fer : la lactoferrine bovine et le sulfate ferreux.

### 2. Matériel et méthode

Ce sont des études prospectives et randomisées de phase IV. Les patientes ont été recrutées dans les services de gynécologie (pour les femmes non enceintes en âge de procréer) et d'obstétrique de deux cliniques italiennes entre décembre 2007 et décembre 2008.

- Essai clinique n°1 :

Concerne des femmes enceintes atteintes de carence en fer ou d'anémie ferriprive.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- femmes enceintes âgées de 20 à 40 ans
- recrutées durant le 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse
- au moins un paramètre hématologique inférieur aux seuils suivants :
  - nombre de globules rouges < 4,000,000/mL
  - Hb ≤ 11g/dl
  - fer sérique ≤ 30 µg/dl
  - ferritine ≤ 12 µg/L

Les critères d'exclusion étaient les suivants :

- 1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> trimestre de grossesse
- grossesses compliquées
- femmes non enceintes
- refus de participer
- âge < 20 ans ou >40 ans
- traitement antérieur par supplémentation en fer
- maladie concomitante
- transfusion sanguine récente
- allergie connue aux protéines de lait ou aux produits d'origine ferrique

Les motifs d'exclusions en cours d'étude : renoncement, inefficacité du traitement, effets secondaires trop importants, infraction au protocole, suivi irrégulier.

75 femmes enceintes recrutées et randomisées en 2 groupes :

- groupe A<sub>1</sub> : 30 femmes enceintes traitées par 1 capsule de 100mg de lactoferrine bovine, 2 fois par jour avant le repas pendant 30 jours
- groupe B<sub>1</sub> : 33 femmes enceintes traitées par 1 comprimé de 520mg de sulfate ferreux, 1 fois par jour au moment des repas pendant 30 jours
- groupe C<sub>1</sub> : groupe contrôle, 12 femmes enceintes refusant tout traitement

Les groupes étaient comparables concernant les caractéristiques de bases, excepté le faible effectif du groupe contrôle.

- Essai clinique n°2 :

Concerne des femmes en âge de procréer souffrant de carence en fer ou d'anémie ferriprive.

Les critères d'inclusion :

- femmes non enceintes âgées de 19 à 45 ans
- au moins 1 paramètre hématologique abaissé (cf essai clinique n°1)



Les critères d'exclusion :

- grossesse
- refus de participer
- âge < 19ans ou > 45ans
- traitement antérieur par supplémentation en fer
- maladie concomitante
- transfusion sanguine récente
- allergie connue aux protéines de lait ou aux produits d'origine ferrique

Les motifs d'exclusions en cours d'étude : renoncement, grossesse inopinée, inefficacité du traitement, effets secondaires trop importants, infraction au protocole, suivi irrégulier.

189 femmes en âge de procréer ont été recrutées et randomisées en 2 groupes :

- groupe A<sub>2</sub> : 90 femmes non enceintes traitées par 1 capsule de 100mg de lactoferrine bovine, 2 fois par jour avant le repas
- groupe B<sub>2</sub> : 90 femmes non enceintes traitées par 1 comprimé de 520mg de sulfate ferreux, 1 fois par jour au moment des repas
- groupe C<sub>2</sub> : groupe contrôle, 9 femmes non enceintes refusant tout traitement

La durée du traitement variait : 30, 60 ou 90 jours selon le sous-groupe (voir section Résultats). Les groupes étaient comparables concernant les caractéristiques de bases, excepté le faible effectif du groupe contrôle.

- Critères de jugements :

Le nombre de globules rouges, le taux d'hémoglobine, le taux de fer sérique, le taux de ferritine et l'hématocrite ont été mesurés via des prélèvements sanguins veineux.

Le taux d'interleukine 6 a été déterminé via un test ELISA, tout comme le taux de pro-hepcidine.

L'essai clinique n°1 a nécessité de contrôler les différents paramètres lors de l'inclusion ( $t_0$ ) puis après 30 jours de traitement ( $t_1$ ).

L'essai clinique n°2 a nécessité de contrôler les différents paramètres lors de l'inclusion, après 30 jours, après 60 jours puis après 90 jours de traitement selon le sous-groupe, après 90 jours pour le groupe contrôle.

La tolérance des traitements était analysée par le suivi des signes vitaux des patientes et par le relevé des effets secondaires indésirables. La compliance aux traitements était recherchée (comptage des comprimés).

Pour que les valeurs soient statistiquement significatives, une p value  $\leq 0,0001$  était nécessaire.

### 3. Résultats

- Essai clinique n°1

Sur les 75 patientes randomisées, 71 ont complété l'étude : 3 patientes du groupe B1 ont quitté l'étude pour cause d'effets secondaires trop importants, et 1 patiente du groupe contrôle C1 a développé une anémie sévère ayant nécessité la mise en place d'un traitement par fer.

Lors de l'inclusion, les valeurs moyennes hématologiques étaient comparables dans les différents groupes, avec un taux d'interleukine 6 élevé et au moins une valeur hématologique basse.

Après 30 jours de traitement, les patientes du groupe A1 traitées par lactoferrine bovine ont vu leurs paramètres hématologiques augmenter de manière significative tandis que leur taux d'interleukine 6 diminuait de façon significative. Le taux de prohepcidine a augmenté mais de façon non significative.

Les patientes du groupe B1 traitées par sulfate ferreux ont augmenté leurs paramètres hématologiques, mais l'augmentation n'est pas statistiquement significative. On note également une augmentation du taux d'interleukine 6 et une diminution du taux de prohepcidine, mais non significatives.

Dans le groupe contrôle, tous les paramètres hématologiques ont diminué, mais sans être statistiquement significatif. Les taux d'interleukine 6 et de prohepcidine sont restés sensiblement les mêmes que lors de l'inclusion.

Tableau VI. Paramètres hématologiques chez des femmes enceintes atteintes d'anémie ferriprive ou de carence en fer dans leur 3ème trimestre de grossesse.

		GR x10 <sup>3</sup>	Hb (g/dl)	fer (µg/dl)	SF (µg/l)	hématocrite (%)	IL-6 (pg/ml)	Pro-hepcidine (ng/ml)
groupe A1 (n=30)	avant traitement par bLf	3545 ± 186	10,0 ± 0,5	44 ± 26	11 ± 7	30 ± 2	34 ± 8	102 ± 25
	après 30 jours de bLf	4294 ± 269	12,5 ± 1,0	94 ± 18	34 ± 9	42 ± 3	12 ± 10	150 ± 32
	p value	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	0,0007
groupe B1 (n=30)	avant traitement par sulfate ferreux	3656 ± 157	10,0 ± 0,7	37 ± 10	15 ± 5	28 ± 4	33 ± 13	102 ± 30
	après 30 jours de sulfate ferreux	3755 ± 112	11,0 ± 1,0	41 ± 11	14 ± 4	29 ± 3	52 ± 13	92 ± 28
	p value	0,39	0,03	0,51	0,3	0,8	0,0015	0,05
groupe C1 (n=11)	inclusion	3760 ± 259	11,4 ± 0,8	41 ± 14	4,2 ± 2	28 ± 5	33 ± 5	102 ± 32
	après 30 jours sans traitement	3720 ± 147	10,6 ± 0,6	25 ± 8	6,6 ± 3	27 ± 4	38 ± 7	108 ± 50
	p value	0,77	0,13	0,086	0,5	0,8	0,3	0,8

GR = nombre de globules rouges, Hb = hémoglobine, fer = fer sérique, SF = ferritine, IL-6 = interleukine 6, bLf = lactoferrine bovine.

- Essai clinique n°2

Sur les 189 femmes randomisées, 175 ont complété l'étude : 14 patientes du groupe B<sub>2</sub> traitées par sulfate ferreux ont été exclues de l'étude à cause d'effets secondaires trop importants (soit 16% des patientes du groupe : 6% entre 40 et 55 jours de traitement, 10% après 60 jours de traitement).

Il restait donc 90 patientes dans le groupe A<sub>2</sub> traitées par bLf, 76 patientes dans le groupe B<sub>2</sub> traitées par sulfate ferreux, et 9 patientes dans le groupe contrôle C<sub>2</sub> sans aucun traitement.

Sous-groupes selon la durée du traitement :

- A<sub>2a</sub> (n=34) : bLf durant 30 jours  
A<sub>2b</sub> (n=22) : bLf durant 60 jours  
A<sub>2c</sub> (n=34) : bLf durant 90 jours
- B<sub>2a</sub> (n=25) : sulfate ferreux durant 30 jours  
B<sub>2b</sub> (n=25) : sulfate ferreux durant 60 jours  
B<sub>2c</sub> (n=26) : sulfate ferreux durant 90 jours

Lors de l'inclusion, les valeurs moyennes hématologiques étaient comparables dans les différents groupes, avec au moins une valeur hématologique basse.

Dans le groupe traité par lactoferrine bovine, les paramètres hématologiques ont significativement augmenté dès 30 jours de traitement. Il n'y a pas eu de modification significative du taux d'IL-6, mais on observe une augmentation significative du taux de pro-hepcidine.

Dans le groupe traité par sulfate ferreux, l'augmentation des paramètres hématologiques n'est pas statistiquement significative, que ce soit après 30, 60 ou 90 jours de traitement. On observe en revanche une augmentation significative du taux d'IL-6 et une diminution du taux de pro-hepcidine (mais non significative).

Dans le groupe contrôle, les paramètres hématologiques diminuent sans que cela soit statistiquement significatif, le taux d'IL-6 ne se modifie pas, le taux de pro-hepcidine diminue de façon non significative.

Tableau VII. Valeurs hématologiques chez des femmes en âge de procréer avant, puis après 30, 60 ou 90 jours de traitement par lactoferrine bovine.

		GR x10 <sup>3</sup>	Hb (g/dl)	fer (µg/dl)	SF (µg/l)	hématocrite (%)
groupe A <sub>2a</sub> (n=34)	avant traitement par bLf	3701 ± 279	10,9 ± 1,1	36 ± 18	9 ± 4	30 ± 3
	après 30 jours de bLf	4279 ± 226	13,4 ± 0,8	105 ± 25	41 ± 20	39 ± 2
	p value	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
groupe A <sub>2b</sub> (n=22)	avant traitement par bLf	3781 ± 247	11,0 ± 1,4	47 ± 19	9 ± 4	29 ± 3
	après 60 jours de bLf	4310 ± 307	13,5 ± 0,9	105 ± 31	42 ± 17	41 ± 3
	p value	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001
groupe A <sub>2c</sub> (n=34)	avant traitement par bLf	3853 ± 415	11,0 ± 0,5	43 ± 21	8 ± 6	29 ± 4
	après 90 jours de bLf	4402 ± 365	13,0 ± 1,0	111 ± 29	49 ± 19	42 ± 3
	p value	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

bLf = lactoferrine bovine, GR = nombre de globules rouges, Hb = hémoglobine, fer = fer sérique, SF = ferritine.

Tableau VIII. Valeurs hématologiques chez des femmes en âge de procréer avant, puis après 30, 60 ou 90 jours de traitement par sulfate ferreux.

		GR x10 <sup>3</sup>	Hb (g/dl)	fer (µg/dl)	SF (µg/l)	hématocrite (%)
groupe B <sub>2a</sub> (n=25)	avant traitement	3681 ± 490	11,0 ± 0,9	41 ± 24	13 ± 3	28 ± 4
	après 30 jours de sulfate ferreux	3928 ± 352	11,6 ± 1,0	50 ± 23	10 ± 2	29 ± 3
	p value	0,8541	0,7992	0,0893	0,0588	0,8
groupe B <sub>2b</sub> (n=25)	avant traitement	3760 ± 362	11,0 ± 1,0	37 ± 19	10 ± 3	28 ± 6
	après 60 jours de sulfate ferreux	4123 ± 427	11,5 ± 0,3	35 ± 15	10 ± 2	28 ± 2
	p value	0,6324	0,7556	0,2369	0,8885	0,8
groupe B <sub>2c</sub> (n=26)	avant traitement	3900 ± 378	11,0 ± 1,0	45 ± 20	10 ± 4	28 ± 5
	après 90 jours de sulfate ferreux	4005 ± 327	11,5 ± 1,0	25 ± 10	9 ± 3	25 ± 4
	p value	0,4855	0,7668	0,0359	0,2114	0,8

GR = nombre de globules rouges, Hb = hémoglobine, fer = fer sérique, SF = ferritine.

#### 4. Discussion et conclusion des auteurs

Dans les deux essais cliniques, les seules perdues de vues pour cause d'effets secondaires trop importants appartenaient aux groupes traités par sulfate ferreux (10% du groupe B dans l'essai clinique 1, 16% dans l'essai n°2). Il y a donc une meilleure compliance pour la bLf.

La bLf a permis de restaurer l'homéostasie du fer et d'augmenter les valeurs hématologiques. Elle permet également de diminuer le taux d'IL-6 et d'augmenter le taux de pro-hepcidine (bien que non significatif).

Idéalement, il aurait fallu s'appuyer sur la mesure directe de l'hepcidine mais il a déjà été prouvé que le taux de pro-hepcidine est beaucoup plus faible chez les patients atteints d'anémie ferriprive, donc une augmentation du taux de pro-hepcidine est cohérent avec une amélioration du statut en fer.

Les avancées des connaissances sur la régulation de la ferroportine par l'interleukine 6 peuvent expliquer pourquoi le sulfate ferreux ne parvient pas aux mêmes résultats que la bLf pour restaurer des valeurs de fer sérique et de ferritine : l'augmentation d'IL-6 (induction d'un état inflammatoire) induite par le sulfate ferreux va diminuer l'expression de la ferroportine et donc entraver l'exportation du fer depuis les tissus vers le sang (le fer est séquestré dans les cellules donc impossibilité de restaurer les valeurs de fer sérique). La bLf permettrait quant à elle de traiter l'anémie ferriprive et la carence en fer via sa capacité, contrairement au sulfate ferreux, à diminuer le taux d'IL-6.

### **3. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women (24)**

Auteurs : Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, et al.

#### 1. Objectif

L'objectif de l'étude est de vérifier si l'administration orale de lactoferrine bovine peut être une alternative à l'administration orale de sulfate ferreux chez les femmes enceintes souffrant de carence en fer ou d'anémie ferriprive.

#### 2. Matériel et méthode

Étude prospective mono centrique réalisée chez 300 femmes enceintes recrutées durant 12 mois dans le service d'obstétrique et de gynécologie de l'hôpital San Andrea de l'université de Rome.

Le seul critère d'inclusion est le diagnostic de carence en fer ou d'anémie ferriprive chez la femme :

- hémoglobine  $\leq 11$  g/dl
- fer sérique  $\leq 30$   $\mu$ g/dl

Il n'y a pas de critères d'exclusion concernant l'âge, la parité ou le trimestre de la grossesse, qui varient d'une femme à l'autre.

Les femmes refusant de prendre un traitement sont assignées au groupe contrôle.

Les participantes restantes sont randomisées en 2 groupes :

- groupe A : femmes traitées par 520mg de sulfate ferreux (soit 156mg de fer élémentaire) per os 1 fois par jour
- groupe B : femmes traitées par 100mg de lactoferrine bovine per os 2 fois par jour avant le repas (soit 8,8mg de fer élémentaire par jour)

Des sous-groupes ont été réalisés pour répartir les participantes en fonction du stade de leur grossesse : de 12 à 17SA, de 18 à 23SA ou de 24 à 31SA.



Le critère de jugement principal est le taux d'hémoglobine et de fer sérique. Les tests laboratoires sont réalisés sur des prélèvements sanguins veineux lors de l'inclusion ( $t_0$ ) puis après 30 jours de traitement ( $t_1$ ).

Le critère de jugement secondaire est l'apparition d'effets secondaires.

Pour que les résultats soient statistiquement significatifs, une p value  $< 0,01$  a été jugée nécessaire.

### 3. Résultats

Sur les 300 femmes incluses dans l'étude, on compte :

- 31 exclusions car perdues de vue en cours d'étude
- 4 exclusions pour insuffisance de suivi après les 30 jours de traitement (déménagement)
- 3 avortements spontanés
- 3 exclusions pour d'autres motifs

Il reste donc 259 femmes ainsi réparties :

- groupe contrôle : 54 participantes
- groupe A : 98 femmes traitées par sulfate ferreux
- groupe B : 107 femmes traitées par bLf

Dans le groupe contrôle, les résultats des femmes du sous-groupe 12-17SA n'ont pas montré de changements significatifs des taux d'hémoglobine et de fer sérique. Par contre, les valeurs ont significativement diminués pour celles dont la grossesse était plus avancée (sous-groupes 18 – 23 et 24 – 31SA).

Chez les femmes supplémentées par sulfate ferreux ou bLf, on observe une augmentation significative des taux d'hémoglobine et de fer sérique quel que soit le traitement et le stade de la grossesse.

Tableau IX. Valeurs d'hémoglobine et de fer sérique chez des femmes enceintes souffrant de carence en fer ou d'anémie ferriprive, à l'inclusion (t<sub>0</sub>) puis après 30 jours de prise en charge (t<sub>1</sub>).

		hémoglobine (g/dl)		fer sérique (µg/dl)		
	stade de la grossesse (SA)	âge (ans)	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>0</sub>	t <sub>1</sub>
groupe A sulfate ferreux	A <sub>1</sub> 12 – 17 (n=31)	31-39	10,3 (10,0-10,7)	11,2 (11,0-11,5)	38,5 (33-44)	52,5 (45-60)
	A <sub>2</sub> 18 – 23 (n=32)	30-33	10,8 (10,2-11,4)	11,9 (11,9-12,0)	40,0 (33-47)	63,0 (58-68)
	A <sub>3</sub> 24 – 31 (n=35)	28-39	11,2 (10,7-11,8)	11,9 (11,5-12,3)	52,0 (48-56)	59,0 (48-70)
groupe B bLf	B <sub>1</sub> (n=38)	25-37	11,0 (10,1-11,9)	12,8 (12,3-13,5)	48,5 (33-64)	110,0 (80-140)
	B <sub>2</sub> (n=27)	31-39	11,2 (10,7-11,8)	12,5 (12,0-13,0)	44,5 (25-64)	93,0 (70-116)
	B <sub>3</sub> (n=42)	28-37	11,1 (10,6-11,7)	12,8 (12,8-13,0)	46,5 (27-65)	97,5 (85-110)
groupe contrôle	C <sub>1</sub> (n=20)	25-30	11,2 (11,0-11,4)	11,2 (11,0-11,5)	40,0 (33-47)	35,0 (30-40)
	C <sub>2</sub> (n=20)	28-32	11,2 (10,7-11,8)	10,6 (10,5-10,8)	40,0 (33-47)	26,5 (25-28)
	C <sub>3</sub> (n=14)	24-30	11,0 (10,9-11,2)	10,2 (10,0-10,4)	36,5 (30-43)	23,0 (20-26)

Les valeurs deltas de chaque groupe ont été calculées en soustrayant les valeurs moyennes obtenues à t<sub>0</sub> à celles mesurées à t<sub>1</sub> : elles correspondent donc à la différence moyenne entre les valeurs à l'inclusion et après le traitement.

Ces valeurs deltas sont plus élevées chez les femmes traitées que chez celles du groupe contrôle.

La valeur delta de fer sérique est significativement plus élevée chez les femmes traitées par bLf que chez celles traitées par sulfate ferreux (54,2 vs 8,0) ; la valeur delta d'hémoglobine est également plus élevée mais sans que le résultat soit significatif (1,5 vs 0,9).

Concernant les effets secondaires, sur les 98 femmes du groupe A traitées par sulfate ferreux, 95% ont ressenti des douleurs abdominales, des crampes, une constipation et 2% ont eu au moins 1 épisode de diarrhée. Aucun effet secondaire n'a été observé chez les femmes du groupe B traitées par bLf.

#### 4. Discussion et conclusion des auteurs

Pour les auteurs, les résultats démontrent que chez des femmes enceintes souffrant de carence en fer ou d'anémie ferriprive, une supplémentation sur 30 jours est efficace et permet d'augmenter les valeurs d'hémoglobine et de fer sérique, quel que soit le stade de la grossesse. Une supplémentation par lactoferrine bovine permet d'obtenir des valeurs moyennes d'hémoglobine et de fer sérique plus élevées que la supplémentation par sulfate ferreux (résultats significatifs uniquement pour le fer sérique), et ce malgré un apport moindre de fer élémentaire (8,8mg vs 156mg).

L'absence d'effets secondaires après la prise de bLf permet une meilleure compliance du traitement.

L'augmentation significative du fer laisse à supposer que la bLf influence l'homéostasie du fer, non seulement en apportant le fer aux cellules intestinales via un récepteur spécifique à la lactoferrine mais également par des mécanismes de modulation plus complexes.

Ces résultats encouragent donc à effectuer d'autres études chez les femmes enceintes ou non.

# **DISCUSSION**

Notre objectif dans ce mémoire est de comparer l'efficacité et la tolérance d'une supplémentation en lactoferrine bovine à la supplémentation en sulfate ferreux classiquement proposée aux femmes enceintes souffrant de carence en fer ou d'anémie ferriprive.

Avant de pouvoir conclure, il convient de réaliser une analyse critique des études que nous avons présentées.

## **CRITIQUES SUR LA MÉTHODOLOGIE DES ÉTUDES ET LA VALIDITÉ INTERNE DES RÉSULTATS**

Les études que nous avons présentées ne permettent pas d'obtenir un haut niveau de preuve scientifique. L'étude de Nappi (22) et la première étude de Paesano (23) sont des essais comparatifs mono centrés prospectifs randomisés de faible puissance correspondant à un niveau de preuve 2, soit à une présomption scientifique. La seconde étude de Paesano (24) est de moindre qualité : comparative mono centrée prospective randomisée mais comportant de nombreux biais, elle correspond à un niveau de preuve 4, soit un faible niveau de preuve scientifique.

### **Puissance des études et Randomisation des patientes**

Le nombre de patientes nécessaire pour assurer la puissance des études n'a été pris en compte que dans l'étude de Nappi : dans les 2 études de Paesano, le nombre de patientes recrutées est arbitraire.

La randomisation des patientes est supposée assurer la constitution de groupes comparables : cependant, il aurait été souhaitable de faire figurer des tableaux comparatifs des groupes concernant les principales caractéristiques des patientes (âge, parité, trimestre de grossesse, ethnie...). Les groupes contrôles ont été réalisés sur la base du refus de traitement : ils sont donc en sous-effectif par rapport aux groupes traités, ce qui peut provoquer un biais au moment de l'analyse des résultats. De plus, la constitution de sous-groupes en fonction des

semaines de grossesse dans les études de Paesano entraîne également une perte de puissance statistique et un risque de biais.

### **Réalisation des études en double insu**

Seule l'étude de Nappi (22) a été réalisée en double-aveugle ; dans les deux études de Paesano, la nature du traitement administré était connue des patientes et du personnel de recherche. S'il y a peu de retentissement possible sur les critères biologiques, il est nécessaire d'en tenir compte dans l'évaluation des effets secondaires. L'administration à l'insu des patientes de comprimés placebos peut donner, dans certains cas, des résultats identiques voir supérieurs à ceux des substances actives : la connaissance ou non du traitement administré peut donc influencer sur les résultats. De même, si des patientes avaient déjà auparavant été traitées par le traitement auquel elles se savaient soumises pour l'étude, celles-ci pouvaient s'attendre à ressentir les mêmes effets secondaires précédemment ressentis. On peut donc imaginer que les patientes, puisqu'elles étaient averties du mode de supplémentation, ont ressenti des effets gastro-intestinaux rendus plus ou moins intenses par la connaissance du traitement.

### **Critères d'inclusion et de jugement**

Les valeurs seuils utilisées pour les mesures des différents paramètres sanguins (hémoglobine, ferritine, fer sérique) sont les mêmes d'une étude à l'autre et correspondent aux seuils couramment utilisés. Cependant, on note des erreurs d'unités dans les définitions, corrigées par nos soins.

De plus, dans les 2 études (22,24) où sont incluses des femmes quelle que soit l'avancée de leur grossesse, il n'y a pas eu de différenciation du seuil d'hémoglobine utilisé pour diagnostiquer l'anémie en fonction du trimestre de la grossesse : hors il est admis que si la valeur de 11g/dl peut être utilisée comme valeur seuil au 1<sup>er</sup> et au 3<sup>ème</sup> trimestre de la grossesse, celle-ci doit être abaissée à 10,5 g/dl au 2<sup>ème</sup> trimestre du fait de l'hémodilution physiologique. De la même façon, dans la première étude de Paesano (23), l'essai clinique n°2 porte sur des femmes en âge de procréer. Hors, le seuil d'hémoglobine reste le même que celui utilisé pour les femmes enceintes (11g/dl) alors qu'il aurait dû être augmenté à 12g/dl.

L'utilisation du taux d'hémoglobine comme critère d'inclusion (diagnostic d'une anémie) et comme critère de jugement principal est adapté. Pour diagnostiquer une carence en fer, c'est la ferritine qui doit être mesurée en 1<sup>ère</sup> intention (7). Cette mesure peut éventuellement être associée à celle de la sidérémie (fer sérique) et de la transferrine afin de calculer la capacité totale de fixation de la transferrine (CTF) ou le coefficient de saturation de la transferrine. En revanche, la mesure isolée de la sidérémie ne permet pas de poser le diagnostic de carence en fer. Seule l'étude de Nappi respecte ces prérogatives.

En effet, dans la 1<sup>ère</sup> étude de Paesano (23), si le taux d'hémoglobine, de fer sérique, de ferritine, et le nombre de globules rouges sont mentionnés, la perturbation d'une seule de ces valeurs est nécessaire pour permettre l'inclusion des patientes. Ainsi, une patiente avec une diminution isolée de la sidérémie, ou une diminution isolée du nombre de globules rouges, pouvait être incluse dans l'étude, quand bien même ces paramètres ne permettent pas de poser le diagnostic d'une anémie ferriprive ou d'une carence en fer.

Parallèlement, dans sa seconde étude (24), ce sont les taux d'hémoglobine et de fer sérique qui sont utilisés comme critères d'inclusion. Le taux de ferritine n'est pas du tout pris en compte.

Le critère de jugement utilisé dans nos études pour évaluer l'innocuité et la tolérance des traitements est l'apparition d'effets secondaires indésirables.

Chez Nappi (22), les patientes doivent tenir un journal de leurs effets secondaires et les noter à l'aide d'un score de symptôme entre 0 (absence) et 3 (sévère). Ce mode de recueil des données, s'il n'est pas infailible (une patiente pourrait ne pas remplir son journal pendant plusieurs jours), semble le plus adapté pour permettre un suivi au jour le jour et limiter la perte d'information. Un biais peut cependant être constitué par le fait qu'une liste des symptômes gastro-intestinaux susceptibles d'apparaître est préalablement établie et remise aux patientes : ces dernières sont donc rendues plus attentives à l'apparition de ces symptômes, et le moindre changement, même minime, peut être pris en compte par les patientes quand bien même elles n'y auraient pas prêté attention et ne l'auraient pas mentionné si elles n'avaient pas été alertées de cette possibilité.

Dans la première étude de Paesano (23), c'est le relevé des effets secondaires ressentis par les patientes associé à l'évaluation des « signes vitaux » qui permettent de juger de la tolérance du traitement. La méthode de recueil des données n'est pas explicitée : qui fait le relevé des effets secondaires, et comment ? Les femmes doivent-elles remplir un questionnaire ou leur demande-t-on d'établir une liste des effets indésirables ressentis au cours du traitement ? Quels sont les signes vitaux mesurés, et comment ? Les résultats ne sont jamais clairement énoncés : les seules données disponibles sont celles du nombre de patientes exclues pour effets secondaires trop importants, sans que ceux-ci ne soient explicités.

Dans la seconde étude de Paesano (24), la méthode de recueil des données n'est pas non plus expliquée. L'évaluation des effets secondaires n'est d'ailleurs pas abordée avant le chapitre résultats où l'on apprend que cette évaluation a eu lieu.

Les données concernant les effets secondaires, la tolérance et l'innocuité des traitements semblent donc difficilement exploitables dans ces 3 études car rendues statistiquement peu significatives par les biais auxquels leur évaluation a été soumise. Mais concernant la supplémentation en sulfate ferreux, des données similaires concernant les effets secondaires ont déjà été décrites dans la littérature.

De plus, mis à part dans la première étude de Paesano (23) où l'administration des médicaments est enregistrée, il n'y a pas d'évaluation de la compliance des patientes aux traitements administrés. Hors, on sait que la fréquence et la gravité des effets gastro-intestinaux d'une supplémentation en fer sont fonction de la quantité de fer absorbée. Une mauvaise compliance du traitement peut donc entraîner un biais d'évaluation en provoquant une sous-estimation des effets indésirables des traitements administrés (sulfate ferreux ou lactoferrine bovine), sans pour autant forcément retentir de façon significative sur les résultats hématologiques.

En effet, une revue de la littérature réalisée par la COCHRANE en 2012 (27) a étudié l'efficacité d'une supplémentation intermittente en fer pendant la grossesse. Leurs résultats suggèrent que la supplémentation intermittente en fer et acide folique (une, deux ou trois fois par semaines) produit des résultats hématologiques similaires à ceux d'une supplémentation quotidienne, tout en étant associés à moins d'effets secondaires.



Ainsi, en extrapolant à nos études, on peut supposer qu'une mauvaise compliance du traitement par les patientes revient à obtenir des résultats équivalents à ceux d'une supplémentation dite intermittente : une efficacité hématologique identique à celle qui aurait été apportée par une compliance parfaite du traitement (supplémentation quotidienne), mais des effets secondaires gastro-intestinaux moins importants.

### **Critères d'exclusions**

Nous avons déjà souligné l'importance de faire le distinguo entre les grossesses au premier et troisième trimestre comparées à celles au deuxième trimestre. Il faut également souligner qu'il aurait été judicieux de n'inclure que des singletons dans les études : en effet les besoins en fer augmentent avec le développement de l'unité foeto-placentaire et de l'augmentation de la masse érythrocytaire du fœtus (28). Les réserves en fer de l'organisme maternel sont donc d'autant plus vite mobilisées si la grossesse est double, et il sera donc moins aisé de restaurer les réserves en fer même avec une supplémentation thérapeutique. Seule l'étude de Nappi prend en compte cela, en n'incluant que des grossesses uniques.

La première étude Paesano est la seule de nos trois études à prendre en compte la notion de transfusion sanguine récente comme critère d'exclusion, sans toutefois préciser quel était le délai retenu entre la transfusion et l'inclusion des patientes. Aucune des études ne prend en compte la possibilité d'un traitement récent par fer injectable. Certes, la proportion de femmes concernées par de telles prises en charge en début de grossesse est certainement minime, mais elle représente tout de même une population à exclure de nos études : selon l'institut national de la transfusion sanguine, le « seuil transfusionnel » chez un adulte sans comorbidité est celui d'une Hb < 7g/dl (29). L'indication de la transfusion s'appuie bien évidemment sur une analyse rigoureuse de la situation clinique. Lorsqu'une femme est diagnostiquée avec une anémie sévère au point de nécessiter une telle prise en charge juste avant le début de la grossesse ou au commencement de celle-ci, on peut légitimement supposé que sa condition est probablement due à un état pathologique. Hors dans nos études, la population ciblée est celles des femmes enceintes souffrant d'anémie ferriprive sans pathologies sous-jacentes (maladies concomitantes considérées comme des critères d'exclusion chez Nappi et Paesano).

Concernant l'exclusion des patientes présentant des maladies concomitantes, on peut se poser la question des patientes présentant une pathologie de l'hémoglobine (exemple : drépanocytose,  $\beta$ -thalassémie). La gravité de ces pathologies, et leur retentissement sur le taux d'hémoglobine, aurait dû rendre inévitable l'exclusion des patientes concernées : hors, ce type de pathologie n'est pas pris en compte dans les critères d'exclusions de nos études.

Le régime alimentaire des patientes n'est pas pris en compte dans les études présentées. L'étude de Nappi (22) signale juste que les patientes étaient encouragées à suivre un régime libre sans restrictions. Pourtant, le régime alimentaire n'est pas sans conséquences sur le statut en fer. Les aliments les plus riches en fer sont les viandes, le foie, les poissons, les légumes secs (lentilles, haricots blancs, pois chiches...), les noix et certaines céréales (blé, seigle...) (10). Un régime à base de ces aliments permettra un rétablissement plus rapide des réserves en fer chez une personne carencée. Au contraire, les femmes en situation de précarité, pour des raisons économiques, mangeront peu de légumes, viandes et poissons et leur préféreront les féculents raffinés (pâtes, riz...) qui reviennent moins chers. Ainsi, chez ces femmes, on peut supposer que la supplémentation pourrait être moins efficace car non soutenue par un régime adéquat.

Le régime alimentaire peut également influencer l'absorption intestinale du fer. Si l'efficacité de l'absorption intestinale du fer est principalement influencée par les besoins systémiques en fer (10), un certain nombre de composants alimentaires peuvent toutefois augmenter ou diminuer sa biodisponibilité et faire varier son absorption (9).

Les principaux activateurs de l'absorption du fer non héminique sont la viande, le poisson et l'acide ascorbique (ou vitamine C). Les principaux inhibiteurs de l'absorption du fer sont le calcium, les phytates (présents dans les céréales et les légumineuses) et les composés phénoliques (présents dans le thé, le café et autres boissons comme le cacao, certaines épices et herbes aromatiques comme l'origan) (10).

Ainsi, l'absorption du fer peut être plus ou moins efficace selon les aliments qui composent le menu des patientes. Hors ce facteur de confusion n'est pas pris en compte dans nos 3 études : une femme grande consommatrice de thé est susceptible de moins bien répondre au traitement de supplémentation qu'une autre.

Dans l'étude de Nappi, sur les 100 patientes randomisées, trois patientes n'ont pas complété l'étude. Dans un cas le motif invoqué est une fausse couche spontanée, dans les deux autres cas c'est l'apparition d'effets secondaires trop importants (constipation durant plus de 10 jours) ayant entraîné un arrêt du traitement par sulfate ferreux.

Dans la première étude de Paesano, l'inefficacité du traitement administré et l'apparition d'effets secondaires trop importants sont décrits comme des critères d'exclusions en cours d'étude. Pour l'essai clinique n°1, sur 75 femmes enceintes randomisées, 4% ont été exclues pour effets secondaires trop importants après la prise de sulfate ferreux et 1 patiente du groupe contrôle pour apparition d'une anémie sévère nécessitant la mise en place d'un traitement. Pour l'essai clinique n°2, 7.4% des participantes ont été exclues pour effets secondaires trop importants suite à la prise de sulfate ferreux.

La seconde étude de Paesano, 14% des patientes ont été exclues sans que les motifs d'exclusions ne soient clairement énoncés pour trois d'entre elles.

Les analyses de résultats dans ces études ont été réalisées per protocole. Or une analyse des résultats per protocole peut influencer ces résultats, d'autant que les exclusions ne sont pas dues au hasard mais à une probabilité dépendant du traitement reçu (ici, le sulfate ferreux). Une analyse en intention de traiter aurait été plus adaptée et aurait permis, en partie, d'éviter tout biais d'attrition car toutes les patientes randomisées auraient alors été incluses dans l'analyse. Ces exclusions en cours d'études ont pu entraîner une mauvaise évaluation du profil de tolérance du traitement par sulfate ferreux, qui apparaît alors meilleur qu'il ne l'est en réalité. L'un des buts des études étant de démontrer que la supplémentation par lactoferrine bovine peut avoir des effets hématologiques identiques à ceux du sulfate ferreux avec un meilleur profil de tolérance, cette sous-évaluation est donc importante à souligner.

## CRITIQUES SUR LA VALIDITÉ EXTERNE

D'après les recommandations de 2012, l'OMS préconise un traitement préventif en fer chez toutes les femmes enceintes, et un traitement curatif dès lors qu'une anémie est diagnostiquée. Le traitement curatif repose sur une supplémentation via 120 mg de fer élémentaire /jour (associé à 0,4 mg d'acide folique) et ce jusqu'à ce que le taux d'hémoglobine remonte à un niveau « normal ». Une dose de 120mg de fer élémentaire correspond à 600mg de sulfate ferreux par jour (12).

Dans nos études, les femmes carencées ou anémiées sont traitées par 520mg de sulfate ferreux (comprimé Ferro-Grad®) soit environ 100mg de fer élémentaire. Cette dose est inférieure à celle préconisée par l'OMS. Ainsi, l'efficacité du traitement peut être sous-estimée, tout comme l'intensité des effets secondaires dont la sévérité est à mettre en lien avec les doses de fer ingérées.

La cohérence externe des résultats de nos études est appuyée par les résultats d'une autre étude publiée en 2008 dans la revue Bioscience Biotechnology and Biochemistry (30), et dont le but était de déterminer si la prise de lactoferrine bovine pouvait prévenir l'apparition d'une anémie chez des marathoniennes.

« L'anémie du sportif » est en effet souvent observée chez les athlètes. Les mécanismes mis en cause sont nombreux : carence d'apport en fer ou protéine, hémolyse due à l'impact de la course ou des sauts, destruction des globules rouges après l'augmentation du débit cardiaque lors d'un effort intense, libération de facteurs hémolytiques par la rate, fragilisation de la membrane des érythrocytes par manque d'oxygène, perte de sel (sueur, urine, selles), etc.

Dans cette étude comparative randomisée uni centrique réalisée en double-aveugle, 16 marathoniennes ont été randomisées en 2 groupes comparables. Dans le groupe contrôle, les 8 participantes étaient supplémentées en fer (4x 5mg de pyrophosphate ferreux soit 6mg de fer élémentaire par jour). Dans le groupe test, les 8 participantes étaient supplémentées en fer (4x 5mg de pyrophosphate ferreux par jour) et en lactoferrine bovine (4x 0,45g bLf par jour).

Les critères de jugements étaient le taux de ferritine, le fer sérique, le nombre de globules rouges et l'hémoglobine. Le calcul du volume corpusculaire moyen (CMV) et de la concentration corpusculaire en hémoglobine (CMH) a été réalisé. Le taux de lactate sanguin a également été mesuré après test d'effort. Les résultats étaient considérés comme significatifs si  $p < 0,05$ .

Tous les paramètres mesurés et calculés ont diminué de façon significative dans le groupe contrôle après 8 semaines de supplémentation par du fer. Dans le groupe test, en revanche, ces paramètres ne se sont pas modifiés de façon significative. Le CMV et la CMH ont augmenté de façon significative dans ce groupe test. Les taux de lactates sanguins après effort ont significativement augmenté dans le groupe contrôle alors qu'ils ne se sont pas modifiés de façon significative dans le groupe test. La différence entre les deux groupes est statistiquement significative, mettant en évidence une diminution de la capacité de prise en charge de l'acidose lactique (capacité de prise en charge que l'on sait être diminuée lors des situations d'anémie et de carence en fer).

Les auteurs concluent donc que l'association de la lactoferrine bovine à la supplémentation en fer habituelle chez les marathoniennes semble être utile pour prévenir l'apparition d'une anémie ferriprive.

Cette étude est complémentaire des nôtres même si elle en diffère sur plusieurs points : la population étudiée n'est pas la même, le type de supplément en fer utilisé est différent et peut donc ne pas être absorbé de la même façon, la lactoferrine bovine n'est pas administrée seule mais en association avec le fer, la quantité de lactoferrine administrée par jour (1,8g soit 1800mg) est bien supérieure à celle administrée dans nos études (2x100mg par jour). Cependant, les résultats vont tous dans le sens d'une action positive de la lactoferrine sur le statut en fer ce qui semble conforter sa capacité à prévenir l'apparition d'une anémie ferriprive.

La première étude de Paesano est la seule à envisager la relation de cause à effet entre les suppléments et les taux d'interleukine 6 et de prohepcidine. Il a été depuis longtemps établi que le fer est un médiateur de l'inflammation car il engendre la production de radicaux libres et participe à la peroxydation des lipides. La lactoferrine quant à elle semble diminuer les situations d'inflammation (31). Les résultats de l'étude de Paesano (23) vont également dans ce sens.

Les radicaux libres sont susceptibles d'endommager les cellules, les organes et les tissus dans le corps (32). Étant donné que l'augmentation du stress oxydatif fait déjà partie de la grossesse normale, la mise en place d'une supplémentation susceptible d'augmenter les réserves en fer sans pour autant promouvoir ce stress oxydatif et la production de radicaux libres serait souhaitable.

Dans son étude (23), Paesano met en évidence une diminution du taux d'IL-6 chez les patientes enceintes supplémentées par bLf ( $p < 0,0001$ ) et une augmentation de ce taux chez celles supplémentées par sulfate ferreux (enceintes ou non). Dans les groupes contrôles (essai avec patiente enceinte ou essai concernant des patientes non enceintes), il n'y a pas eu de modification significative du taux d'interleukine 6. L'auteur met en corrélation cet effet suppresseur sur le taux d'interleukine 6 et l'efficacité du traitement par bLf contre l'anémie.

Paesano étudie également l'effet de la bLf sur le taux de pro-hepcidine. Dans l'essai concernant des femmes non enceintes, le taux de pro-hepcidine a augmenté de façon significative chez les patientes traitées par bLf et diminué chez celles supplémentées par sulfate ferreux.

Nous avons déjà expliqué dans notre introduction le rôle de l'interleukine 6 et de l'hepcidine dans la régulation systémique de l'homéostasie du fer. Les phénomènes inflammatoires peuvent influencer sur l'expression de l'hepcidine (et donc sur l'import de fer via la ferroportine) indépendamment du statut en fer. Ainsi, une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, telles l'interleukine 6, augmentera les taux d'hepcidine.

La supplémentation en fer peut provoquer un stress oxydatif et par ce biais, l'augmentation du taux de cytokine pro-inflammatoires. Hors, cette augmentation se répercute sur le taux d'hepcidine et entraîne une diminution de l'expression de la ferroportine au pôle basal des cellules intestinales et donc une diminution de l'import du fer vers le plasma.

Ce mécanisme peut expliquer le manque d'efficacité parfois observé lors de la supplémentation par sulfate ferreux. La lactoferrine, en revanche, jouerait un rôle anti-inflammatoire en inhibant la production de ces cytokines pro-inflammatoires. D'où une efficacité maximale sur le statut en fer, puisque l'export du fer vers le plasma n'est pas contrecarré.

Ce rôle anti-inflammatoire de la lactoferrine était déjà retrouvé dans une étude publiée il y a presque 20 ans dans la revue *Pediatric Research* (33). Dans cette étude, l'effet inhibiteur de la lactoferrine (humaine, bovine, ou juste un fragment) sur la production de cytokine IL-6 (induite soit par LPS soit par TNF- $\alpha$ ) a été prouvé.

Cette capacité d'inhiber la production de cytokine a également été prouvée dans une étude plus récente publiée dans la revue *Cellular Immunology* (34). Dans cette étude, il a été prouvé que la lactoferrine permettait de réduire l'expression de multiples cytokines : IL 1b, IL 6, IL8, et ce après internalisation et translocation dans le noyau des monocytes. Le mécanisme inhibiteur passe par la modification de la transcription d'un facteur nucléaire.

Cet effet inhibiteur pourrait donc être obtenu selon plusieurs mécanismes : soit via la liaison de la lactoferrine à des molécules qui interagissent au cours de la cascade de la réponse inflammatoire, soit via la possibilité de translocation de la lactoferrine vers le noyau des cellules, où elle bloque l'activation d'un facteur nucléaire NF-kB. Il est également possible que la lactoferrine puisse limiter la réponse inflammatoire en prévenant les dommages provoqués par les radicaux libres catalysés par le fer au niveau des sites d'inflammation (18).

## ÉTAT DES LIEUX DE LA SUPPLÉMENTATION EN FRANCE

En France, les dernières recommandations concernant la prise en charge de l'anémie et la supplémentation en fer pendant la grossesse datent de 1997 pour le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) (35) et de 2005 pour la Haute Autorité de Santé (HAS) (36).

### **Recommandations à la pratique clinique du CNGOF**

Le CNGOF rappelle l'importance des besoins en fer pendant la grossesse (850 mg/jour), besoins qui une fois mis en parallèle avec les apports alimentaires moyens des françaises (10 à 15 mg/jr) amènent à considérer que l'ensemble des femmes enceintes est exposé au risque de carence martiale (NP4). Mais le CNGOF souligne que l'importante augmentation des capacités d'absorption intestinale du fer qui se manifeste au cours de la grossesse permet en général de faire face à cette augmentation des besoins : il n'y a donc pas de justification à la mise en place d'une supplémentation systématique en fer chez les femmes enceintes.

Concernant l'anémie par carence en fer, le CNGOF rappelle que les risques d'accouchement prématuré et de naissance d'enfants de faible poids sont respectivement 2,5 et 3 fois plus élevés chez les femmes présentant une anémie ferriprive (NP2) que chez celles ayant une anémie d'une autre cause, suggérant que c'est bien la carence en fer et non l'anémie qui en est responsable.

La carence martiale (ferritine < 12 µg/l) est d'expression précoce : il convient de déplacer la mesure de l'hémogramme du 6<sup>e</sup> mois à la 1<sup>ère</sup> consultation de la grossesse afin de pouvoir envisager un traitement lorsque le taux d'hémoglobine est inférieur à 11 g/dl au premier trimestre. Le traitement consiste en l'administration de 30 à 60 mg de fer par jour jusqu'à la correction de l'anémie (appréciée sur l'hémogramme pratiqué six semaines plus tard).



## **Recommandations professionnelles de l'HAS**

Il est inutile de supplémenter de façon systématique les femmes enceintes en fer car cela peut notamment entraîner des effets indésirables pour la mère (grade A). En revanche, il faut très précocement rechercher les signes d'une carence martiale afin de prescrire les examens biologiques adaptés (hémogramme) dès la première consultation si nécessaire. Si une anémie est diagnostiquée, elle doit alors être traitée sans retard (grade B).

## **Autorisation de mise sur le marché de la lactoferrine bovine**

La lactoferrine bovine a reçu son autorisation de mise sur le marché (AMM) en tant que nouvel ingrédient alimentaire suite à une décision de d'exécution de la commission publiée au Journal officiel de l'Union européenne le 22 novembre 2012. Cette AMM vise principalement l'utilisation de la lactoferrine bovine dans les préparations alimentaires pour nourrissons et enfants en bas âge et dans les produits à base de lait (yaourts, laits, fromages, gâteaux...).

Elle permet également l'utilisation de lactoferrine bovine en tant que denrée alimentaire destinée à des fins médicales spéciales, et ce jusqu'à une dose de 3g/jour en fonction des besoins de l'individu. C'est dans ce cadre-là que l'utilisation de la lactoferrine bovine en tant que complément alimentaire pourrait être envisagée.

En France, aucun complément alimentaire à base de lactoferrine n'a encore été mis sur le marché.

Les compléments alimentaires en provenance des laboratoires AGpharma (Dicofarm) et Grünenthal utilisés dans nos études sont disponibles à l'achat sur internet : les descriptifs des produits vantent les résultats de la lactoferrine sur la carence en fer et l'anémie : «indiqué pour le bien-être des femmes enceintes pour le traitement et la prévention de l'anémie pendant la grossesse et pour prévenir les carences éventuelles de vitamines et de minéraux. » , « utile pour une amélioration physiologique du métabolisme du fer, en particulier en cas de défaillances attribuables à une mauvaise alimentation ou des situations de besoin accru de fer ».

# **CONCLUSION**

Dans notre mémoire nous avons abordé la question de la prise en charge de l'anémie par carence martiale chez les femmes enceintes. Plus précisément, nous avons cherché à savoir si la supplémentation orale en lactoferrine bovine pouvait représenter une alternative à la supplémentation classique en sulfate ferreux.

Il en ressort que la supplémentation en lactoferrine bovine semble effectivement être une alternative aussi efficace sur les paramètres hématologiques que la supplémentation en sulfate ferreux. De plus, les femmes traitées par lactoferrine bovine décrivent moins d'effets secondaires gastro-intestinaux que les femmes traitées par sulfate ferreux.

Les résultats de nos études montrent que les valeurs hématologiques des patientes ont augmenté après un traitement d'un mois par sulfate ferreux. Ces mêmes patientes ont présenté des effets secondaires gastro-intestinaux (douleurs abdominales, vomissements, constipation) assez sévères jusqu'à entraîner un arrêt complet du traitement chez certaines.

La supplémentation en lactoferrine bovine n'est pas une pratique répandue en France. En Italie, son utilisation est reconnue pour le traitement de l'anémie. Dans nos études, la supplémentation par 100mg de bLf 2 fois par jour a effectivement permis d'augmenter les valeurs hématologiques des patientes, avec une efficacité au moins égale à celle du sulfate ferreux, voire meilleure. Cette supplémentation n'est à priori associée à aucun effet secondaire gastro-intestinal sévère.

L'efficacité de cette supplémentation serait à relier à une propriété spécifique de la lactoferrine qui, contrairement au sulfate ferreux connu pour engendrer du stress oxydatif, a un effet suppresseur sur la production de cytokines pro-inflammatoires.

Cette action sur le système immunitaire semble être utile dans de multiples indications : une étude préliminaire (37) conclut en effet que la lactoferrine recombinée pourrait être utilisée afin de normaliser la flore vaginale chez des femmes en menace d'accouchement prématuré.

Comme pour toute supplémentation, l'efficacité est à corrélérer avec la bonne compliance au traitement.

Dans nos études aucune patiente n'a arrêté son traitement par lactoferrine bovine à cause d'effets secondaires, contrairement à celles traitées par sulfate ferreux. On peut néanmoins se poser la question de l'accessibilité de la lactoferrine bovine et du coût de ce traitement pour les patientes : le sulfate ferreux est lui disponible dans toutes les pharmacies et il est remboursé par la sécurité sociale.

Pour conclure, il semble que la supplémentation en lactoferrine bovine puisse représenter une alternative aussi efficace et mieux tolérée que la supplémentation en sulfate ferreux chez les femmes enceintes souffrant d'anémie par carence en fer. Cependant, d'autres études comparatives, randomisées et en double aveugle portant sur un plus grand échantillon sont nécessaires afin de pouvoir réellement conclure à cette supériorité clinique. De plus, cette supériorité clinique ne pourra être significative que si la lactoferrine bovine devient aussi facilement accessible que la supplémentation actuelle en sulfate ferreux.

La supplémentation intermittente en sulfate ferreux pourrait représenter une autre méthode efficace pour améliorer la tolérance du traitement. Pour le moment, l'OMS n'envisage cette alternative que chez des femmes enceintes non anémiées, en s'appuyant sur la méta-analyse réalisée par la Cochrane en 2012 (27).

# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Beaumont C, Karim Z. Actualité du métabolisme du fer. Rev Médecine Interne. 2013;34(1):17-25.
2. Cattan D. Régulation de l'absorption du fer : données nouvelles. EMC - Hépatologie. 2004;1(2):82-97.
3. Loréal O, Bardou-Jacquet É, Island M-L, Fatih N, Doyard M, Detivaud L, et al. Métabolisme du fer. Cah Nutr Diététique. 2012;47(3):117-24.
4. Paesano R, Pietropaoli M, Gessani S, Valenti P. The influence of lactoferrin, orally administered, on systemic iron homeostasis in pregnant women suffering of iron deficiency and iron deficiency anaemia. Biochimie. 2009;91(1):44-51.
5. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. Public Health Nutr. 2009;12(4):444-54.
6. OMS. Concentrations en hémoglobine permettant de diagnostiquer l'anémie et d'évaluer la sévérité. World Health Organization. 2011 [cité 13 oct 2013]. Disponible sur: <http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin/fr/index.html>
7. HAS. Rapport d'évaluation : choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. 2011 [cité 13 oct 2013]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1051506/en/selection-of-iron-metabolism-tests-in-cases-where-iron-deficiency-is-suspected?xtmc=&xtr=1](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1051506/en/selection-of-iron-metabolism-tests-in-cases-where-iron-deficiency-is-suspected?xtmc=&xtr=1)
8. Annaix V, Bigot-Corbel E. Chapitre 17 : Métabolisme du fer : marqueurs de surcharge et de carence. In : Durand G, Beaudeau JL. Biochimie médicale: Marqueurs actuels et perspectives. 2nd ed. Lavoisier; 2011. p. 313-27.
9. WHO, UNICEF, UNU. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control, a guide for programme managers. World Health Organization. 2001 [cité 13 oct 2013]. Disponible sur: [http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia\\_iron\\_deficiency/WHO\\_NHD\\_01.3/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/WHO_NHD_01.3/en/index.html)

10. SACN. Iron and Health. London: Scientific Advisory Committee on Nutrition; 2010 [cité 13 oct 2013]. Disponible sur:  
[http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn\\_iron\\_and\\_health\\_report\\_web.pdf](http://www.sacn.gov.uk/pdfs/sacn_iron_and_health_report_web.pdf)
11. Habib F, Alabdin EHZ, Alenazy M, Nooh R. Compliance to iron supplementation during pregnancy. *J Inst Obstet Gynaecol*. 2009;29(6):487-92.
12. WHO. Guideline: Daily Iron and Folic Acid Supplementation in Pregnant Women. Geneva: World Health Organization; 2012 [cité 30 août 2013]. Disponible sur:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK132263/>
13. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 21 févr 2013]. Disponible sur:  
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004736.pub4/abstract>
14. Brock JH. Lactoferrin--50 years on. *Biochem Cell Biol Biochim Biol Cell*. 2012;90(3):245-51.
15. Ward PP, Conneely OM. Lactoferrin: Role in iron homeostasis and host defense against microbial infection. *Biometals*. 2004;17(3):203-8.
16. Jouan P. Chapitre 3 : la lactoferrine. *Lactoprotéines et lactopeptides : propriétés biologiques*. INRA; 2002. p. 43-74.
17. Baker EN, Baker HM. Molecular structure, binding properties and dynamics of lactoferrin. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2005;62(22):2531-9.
18. Lönnerdal B. Nutritional roles of lactoferrin. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(3):293-7.
19. Brock JH. Lactoferrin in human milk: its role in iron absorption and protection against enteric infection in the newborn infant. *Arch Dis Child*. 1980;55(6):417-21.
20. Jiang R, Lopez V, Kelleher SL, Lönnerdal B. Apo- and holo-lactoferrin are both internalized by lactoferrin receptor via clathrin-mediated endocytosis but differentially affect ERK-signaling and cell proliferation in Caco-2 cells. *J Cell Physiol*. 2011;226(11):3022-31.

21. Ashida K, Sasaki H, Suzuki YA, Lönnnerdal B. Cellular internalization of lactoferrin in intestinal epithelial cells. *Biometals*. juin 2004;17(3):311-5.
22. Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2009;88(9):1031-5.
23. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2010;23(2):577-87.
24. Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, et al. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. *Biochem Cell Biol*. 2006;84(3):377-80.
25. Goichot B, Meyer N. Guide de lecture critique d'un article médical original. Faculté de médecine de Strasbourg; 2011. [cité 14 jan 2014]. Disponible sur: [http://unistramed.u-strasbg.fr/var/ezwebin\\_site/storage/original/application/c6b2973ce1a180c73dfcbe597ce2991c.pdf](http://unistramed.u-strasbg.fr/var/ezwebin_site/storage/original/application/c6b2973ce1a180c73dfcbe597ce2991c.pdf)
26. Maisonneuve H, Hel S, Doyen C, Mirabel L, Paquet V. Guide méthodologique d'élaboration d'un mémoire pour le diplôme d'état de sage-femme. Ecole de sages-femmes de Strasbourg; 2010.
27. Peña-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, Viteri FE. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité 21 févr 2013]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD009997/abstract>
28. Beucher G, Grossetti E, Simonet T, Leporrier M, Dreyfus M. Anémie par carence martiale et grossesse. Prévention et traitement. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2011;40(3):185-200.



29. INTS. Qui est transfusé ? Institut National de la Transfusion Sanguine. [cité 15 janv 2014]. Disponible sur: <http://www.ints.fr/SangTransfQuiTransf.aspx>
30. Koikawa N, Nagaoka I, Yamaguchi M, Hamano H, Yamauchi K, Sawaki K. Preventive effect of lactoferrin intake on anemia in female long distance runners. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2008;72(4):931-5.
31. Brock JH. Lactoferrin - 50 years on. *Biochem Cell Biol.* 2012;90(3):245-51.
32. Scholl TO. Iron status during pregnancy: setting the stage for mother and infant. *Am J Clin Nutr.* 2005.
33. Mattsby-Baltzer I, Roseanu A, Motas C, Elverfors J, Engberg I, Hanson LA. Lactoferrin or a fragment thereof inhibits the endotoxin-induced interleukin-6 response in human monocytic cells. *Pediatr Res.* 1996;40(2):257-62.
34. Håversen L, Ohlsson BG, Hahn-Zoric M, Hanson LA, Mattsby-Baltzer I. Lactoferrin down-regulates the LPS-induced cytokine production in monocytic cells via NF-kappa B. *Cell Immunol.* 2002;220(2):83-95.
35. CNGOF. Recommandations pour la pratique clinique : Supplémentations au cours de la grossesse. 1997. [cité le 13 jan 2014]. Disponible sur: [http://www.cngof.asso.fr/D\\_TELE/RPC\\_suppl\\_97.pdf](http://www.cngof.asso.fr/D_TELE/RPC_suppl_97.pdf)
36. HAS. Recommandations professionnelles: comment mieux informer les femmes enceintes ? 2005. [cité le 13 jan 2014]. Disponible sur: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes\\_enceintes\\_recos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/femmes_enceintes_recos.pdf)
37. Giunta G, Giuffrida L, Mangano K, Fagone P, Cianci A. Influence of lactoferrin in preventing preterm delivery: a pilot study. *Mol Med Rep.* 2012;5(1):162-6.



## Résumé :

Introduction : L'anémie par carence en fer fait partie des pathologies les plus courantes au monde : sa prévalence chez les femmes enceintes est d'environ 25% en Europe. Dans les cas graves, ses répercussions sur la grossesse peuvent être conséquentes. Le traitement se fait généralement par le biais d'une supplémentation orale en sulfate ferreux, dont les effets indésirables gastro-intestinaux sont fréquents. La lactoferrine est une glycoprotéine de la famille des transferrines, se liant au fer et participant à la régulation de l'homéostasie du fer. L'objectif de ce mémoire est de vérifier si la supplémentation en lactoferrine bovine peut représenter une alternative (concernant l'efficacité et la tolérance) à la supplémentation classique en sulfate ferreux chez des femmes enceintes souffrant de d'anémie par carence en fer.

Méthodes : À partir d'une revue de la littérature, nous avons effectué une lecture détaillée de trois articles comparant les deux méthodes de supplémentations.

Résultats : Après une durée moyenne d'un mois de traitement, les valeurs hématologiques (taux d'hémoglobine, fer sérique, ferritine) augmentent quel que soit le traitement administré : dans l'une des études, une augmentation plus significative après traitement par lactoferrine bovine est par ailleurs mise en parallèle avec un effet de diminution du taux d'interleukine 6. L'évaluation de la tolérance des traitements conclut que la supplémentation en sulfate ferreux entraîne plus d'effets secondaires gastro-intestinaux.

Discussion : Les études présentées ne permettent pas d'obtenir un haut niveau de preuve scientifique. Ce sont des études de faibles puissances où l'analyse des résultats a été réalisée per protocole et où les facteurs de confusions n'ont pas toujours été pris en compte (régime alimentaire etc.). On relève donc de nombreux biais dans l'évaluation des résultats. Cependant, ces résultats restent concordants avec ceux d'autres études.

Il semble donc que la supplémentation en lactoferrine bovine puisse représenter une alternative prometteuse pour le traitement des femmes enceintes souffrant d'anémie par carence en fer, car elle serait aussi efficace et mieux tolérée que la supplémentation classique par sulfate ferreux. Toutefois, ces résultats restent à confirmer par d'autres études de plus grande envergure.

Mots-clés : lactoferrine bovine, sulfate ferreux, supplémentation alimentaire, grossesse, anémie ferriprive