

La carence en fer et le développement cognitif

Iron Deficiency and Cognitive development

Y. Aboussaleh, R. Sbaibi, M. El Hioui, A.O.T. Ahami

Équipe de Neurosciences Comportementale et Santé Nutritionnelle, Laboratoire de Biologie et Santé, Département de Biologie, Faculté des sciences, Université Ibn Tofail, BP 133 Kénitra 14 000, Maroc.

Correspondance: Prof. Y.Aboussaleh, Équipe de Neurosciences Comportementale et Santé Nutritionnelle, Laboratoire de Biologie & Santé, Département de Biologie, Faculté des sciences, Université Ibn Tofail, Kénitra, Maroc. E-mail: abou_85@yahoo.fr.

Mots clés: La Carence en fer, Anémie, La supplémentation en fer, neurocognitive.

Keywords: Iron Deficiency. Anemia, Iron supplementation, neurocognitive.

Résumé

Objectif: Le présent article consiste à réaliser une revue de la littérature pour focaliser l'attention sur la problématique de la carence en fer et son incidence sur la fonction neurocognitive.

La carence en fer demeure importante à l'échelle mondiale, régionale et locale. Les relations entre la carence en fer les performances cognitives existent mais restent controversées. Le débat sur la supplémentation en fer est toujours d'actualité. La controverse est multiple à savoir sur la population cible que sur le protocole de traitement. Les mécanismes biochimiques et physiologiques reliant un déficit en fer à une fonction neurocognitive altérée ne sont pas encore évidents. Les scientifiques comptent sur l'utilisation des nouvelles techniques comportementales et d'exploration neurocognitives (IRM f, EEG Potentiels évoqués) afin nous éclairer d'avantages dans le prochain avenir.

Summary:

Aim: This article aims to realize a review of the literature driving to or to focus attention or to define the problem of iron deficiency and its incidence on neurocognitive function.

Iron deficiency remains an important on a global scale, regional and local levels. The relations between iron deficiency and cognitive performance exist but are still controversial. The debate on iron supplementation is still valid. The controversy is multiple to know about the target population as the treatment protocol. The biochemical and physiological mechanisms linking iron deficiency to a neurocognitive function altered are not yet clear. Scientists rely on the use of new exploration techniques and behavioral neurocognitive (f MRI, EEG evoked potentials) to enlighten us benefits in the near future.

Introduction

Anémie par carence en fer: Prévalences.

La carence en fer constitue un problème majeur de santé publique, notamment dans les pays en développement. Elle touche environ 2 milliards d'individus dans le monde selon l'organisation mondiale de la santé, principalement les femmes en âge de procréer et les enfants (Engmann et al. 2008; Pasricha) (Allen et al, 2000).

Dans les pays en voie de développement, les taux de prévalences les plus élevées se retrouvent chez les femmes enceintes avec 56% suivies directement des enfants scolaires 53%. Cependant dans les pays industrialisés, les femmes enceintes ne sont touchées qu'à raison de 18%, suivies par les enfants préscolaires à raison de 17% (Lindsay et Gillespie, 2001). On a longtemps considéré que la tranche d'âge la plus vulnérable se situe entre 6 mois et 5ans. Certes cette enfance souffre encore d'anémie à des taux élevés, néanmoins, l'Unicef cité par Hall et al (2001, 2002) souligne que même si 90% de ces enfants survivent à leur 5ème anniversaire, leur situation à l'âge scolaire reste aussi préoccupante.

Anémie par carence en fer: Causes.

Les anémies nutritionnelles apparaissent quand les réserves corporelles pour un nutriment spécifique sont inadéquates pour la synthèse de l'hémoglobine (Longré, 1994). La carence martiale demeure la majeure cause de cette anémie. Cette carence est due à un apport inadéquat en fer et à sa faible biodisponibilité (Sifri et al, 2002).

Les causes de l'anémie par carence en fer sont multiples et peuvent être physiologiques et/ou pathologiques (Clark, 2008). Les causes physiologiques concernent les besoins augmentés liés à l'âge et au sexe (croissance et menstruation) et l'insuffisance d'apports ou d'absorption du fer (Zimmermann et Hurrell, 2007; Tupe et al. 2008). Plusieurs pathologies peuvent affecter l'absorption du fer ou son transport ou conduire à des pertes de fer contribuant ainsi à la survenue de la carence en fer: infections parasitaires, déficits nutritionnels (acide folique, vitamine A ou B₁₂ et cuivre), hémoglobinopathies et maladies chroniques (Lynch, 2007; Calis et al. 2008; Winichagoon, 2008). Il est à noter que la carence en fer induit peu de symptômes identifiables par les individus qui ne réalisent pas la gravité du problème et ses conséquences sur la santé (Espanel et al. 2007).

Anémie par carence en fer: Incidences et solutions.

Les conséquences cliniques et subcliniques de l'anémie et de la carence en fer sont multiples et affectent négativement les capacités physiques et intellectuelles ainsi que la santé et le bien-être des individus (Lozoff et al. 2006; Gleason et Schrimshaw, 2007; McCann et Ames, 2007). La carence en fer affecte non seulement la santé et le bien-être des sujets atteints, mais elle a également des répercussions sociales et économiques importantes (WHO, 2008). Néanmoins, les conséquences physiologiques dévastatrices et les implications économiques de la carence en fer justifient la mise en œuvre d'interventions durables et efficaces de contrôle de ce problème nutritionnel (Thompson, 2007). Des études de supplémentation en fer chez des individus présentant une déplétion des réserves en fer ont montré une amélioration de leur performance physique (Agarwal, 2007; Hinton et Sinclair, 2007).

Cette étude consiste à réaliser une bref revue de la littérature à fin de focaliser l'attention sur ou pour cerner la problématique de la supplémentation et la carence en fer et son incidence sur la fonction neurocognitive.

Le fer dans l'organisme: Distribution et rôles

Le fer est un élément indispensable au bon fonctionnement de l'organisme même en très faible quantité (0,005% du poids corporel) (Ghosh, 2006; IOM, 2006). Il existe sous deux formes: environ 67 % sont sous forme hémique et 33% sous forme non hémique (fer inorganique) (McLean et al. 2007; Wrighting et Andrews, 2008). Entre 60 et 70% du fer total contenu dans l'organisme se retrouvent liés à l'hème dans la structure de l'hémoglobine. L'hémoglobine constitue le pigment respiratoire des globules rouges qui assure les échanges gazeux avec le milieu extérieur (Ghosh, 2006; Andrews et Schmidt, 2007). Environ 10% du fer total sont présents dans la myoglobine et les enzymes hémoprotéiques (Cadet et al. 2005). Les cytochromes

sont des enzymes hémoprotéiques qui participent au transport d'électrons dans la chaîne respiratoire des mitochondries et sont essentiels à la production d'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) (Fontenay *et al.* 2006). Le fer non hémique agit comme cofacteur d'enzymes jouant différents rôles, comme la conversion de la bêta-carotène en vitamine A, lors de la synthèse de l'ADN et du métabolisme des catécholamines (Philpott, 2006; Gleason et Scrimshaw, 2007). Chez des personnes âgées, une concentration de 15 à 25 µg/L a été déterminée. Ces concentrations sont 5 à 10 fois plus faibles que celles du plasma (Restless legs) (Early *et al.*, 2000).

Le fer cérébral: Localisation et rôles

Localisation

Il est localisé premièrement dans les microglies et les oligodendrocytes. Cette localisation est en fonction de stade de développement. Ensuite le fer est transporté dans le fluide cérébro-spinal par des transferrines spécifiques hyperactive (Restless legs) (Early *et al.*, 2000).

Distribution et Rôles

La distribution du fer dans le cerveau est très hétérogène chez les espèces, une caractéristique chez lesquelles les concentrations ont été déterminées (Aoki *et al.*, 1999). Les concentrations les plus élevées sont dans le nucleus accumbens, la substance grise (nigra), nucléole cérébelleux profond, noyau rouge et des portions de l'hippocampe. Celles-ci sont proches des concentrations dans le foie. Ces distributions se déroulent à un âge avancé surtout quand toute l'activité neuro-développementale est effectuée (Hill, 1988). En plus du stade de neuro-développement, la distribution du fer dans le cerveau est en fonction de l'activité métabolique et de pathologies dégénératives associées au vieillissement.

Les oligodendrocytes sont responsables de la synthèse des acides gras et du cholestérol pour la myéline. Les niveaux de monoamines sont sensibles aux variations du statut en fer cérébral, mais ces mécanismes ne sont pas encore claires (Adhami, 1996 et Fretham *et al.*, 2011). Le fer est nécessaire pour la myélinisation de la corde spinale et de la matière grise. Il est aussi un cofacteur d'enzymes intervenant dans la synthèse des neurotransmetteurs tels que la tryptophane hydroxylase et la tyrosine hydroxylase (Yehuda, 1989)

Les études axées sur la fonction du fer cérébral sont très limitées et sont effectuées chez les animaux ou sur culture cellulaire. Les déductions à partir des données de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les humains confirment que le temps de relaxation pondéré T2 est associé à la concentration du fer dans les régions cérébrales (Burdo *et al.*, 1999). Beard et Connor (2003) espèrent dans une revue de la fonction nerveuse du fer que les techniques raffinées de mesures comportementales et cognitives vont nous renseigner plus durant les prochaines années sur les périodes sensibles à la carence en fer durant le développement du nourrisson.

Incidences de la carence en fer sur la cognition des enfants scolaires

Mukudi (2003) a montré que celui qui prédit le plus fort la performance scolaire est l'assiduité. Celle-ci est affectée par la malnutrition chez les filles de faible niveau socio-économique. Wang (2003) a rapporté que l'anémie chez les post-adolescentes est un facteur déterminant de l'abandon scolaire et universitaire. Grantham –Mc Gregor et Ani (2001) ont revu la littérature relative à la relation entre l'anémie ferriprive et le développement cognitif. Concernant les enfants de plus de 2 ans, les anémiques présentent souvent des niveaux cognitifs et de la performance scolaire plus faible que celles des non anémiques.

Dans une étude au Maroc Des enfants anémiques âgés de 6 à 11 ans en milieu urbain ont obtenu des résultats assez médiocres au test des matrices de Raven. Ainsi l'étalonnage français les situe dans des percentiles très bas. Les tests psychométriques utilisés indiquent que les performances de mémoire temporaire et d'attention visuelle sont plus élevées que celles d'intelligence globale dans cet échantillon. En outre, les scores de mémoire de travail et l'attention visuelle sont plus élevés chez les enfants non carencés en fer. Pour mieux éclairer ces associations, il serait important de suivre les enfants dès l'âge précoce par des études longitudinales jusqu'à la préadolescence ou l'adolescence. (Aboussaleh *et al.*, 2006)

Selon Sungthong (2002), la fonction cognitive (IQ, langage et maths) est corrélée au taux d'hémoglobine quand la ferritine est anormale. C'est plutôt la fonction mémoire et spécialement celle des chiffres qui est associée à l'hémoglobine chez les enfants mexicains de 6 à 8 ans, alors que la ferritine est négativement corrélée à la version révisée des codes WISC- RM.(RM: Revised Mexican) (Kordas,2004).

Les déterminants neurologiques des altérations des performances cognitives sont peu explorés. Néanmoins quelques études dont celles d'Otero et al (1999) ont trouvé qu'en plus des performances intellectuelles affaiblies chez les enfants scolaires de 6 à 12 ans carencés en fer, leur EEG montre une activité lente (plus d'énergie Theta et Delta) suggérant un retard développemental ou un dysfonctionnement du système nerveux central.

Cet impact à long terme serait amplifiée par un statut socioéconomique défavorable selon Lozoff (2006). Dans une méta-analyse plus récente Mc Cann et al (2007) ont révélé l'évidence d'une causalité entre la carence en fer, le développement cognitif et la fonction comportementale.

La supplémentation en fer: Le débat controversé

Le débat sur la supplémentation en fer est toujours d'actualité. La controverse est multiple à savoir sur la population cible que sur le protocole de traitement.

Il ressort de la synthèse bibliographique faite par Nokes (1998) sur ce sujet que le traitement en fer des enfants d'âge scolaire améliore leurs scores aux tests cognitifs et leurs performances scolaires. La carence en fer chez ces enfants de cet âge est plus transitionnelle que chez les enfants en bas âge; ils répondent donc plus facilement au traitement.

Les enfants anémiques de plus de 2 ans, rattrapent en cognition après des diagnostics et traitements répétés mais pas en performance scolaire. Les conclusions sont convaincantes et peuvent être consolidées par une ou deux études aléatoires contrôlées. (Grantham –Mc Gregor et Ani,2001). En utilisant les matrices progressives de Raven, l'électro-encéphalogramme et le span attentionnel chez des enfants scolaires de 9 ans en moyenne, Bandhu (2003) a rapporté que seul le score de Raven est amélioré par le traitement.

Viteri (1998) a trouvé que les suppléments en fer quotidiens n'apportent pas plus d'avantage puisque l'absorption est limitée. Beaton et McCabe(1999) ont revu la majorité des études dans les pays en voie de développement et ont comparé l'approche journalière et hebdomadaire. Concernant les enfants scolaires la conclusion est claire: l'approche hebdomadaire est meilleure si elle est effectuée dans un cadre de supervision et de bonnes pratiques d'utilisation. Leur comparaison a été faite d'une part sur la base de l'impact sur l'hémoglobine, et d'autre part sur de la ferritine sérique. La ferritine sérique est un indicateur sensible mais non spécifique

À propos de l'anémie comme objectif à réduire dans la tranche d'âge de 6 à 18 ans, la fréquence de la supplémentation hebdomadaire en fer n'est pas concluante car les résultats sont inconsistants. Par contre la fréquence journalière est privilégiée chez les femmes enceintes à cause du mauvais respect des bonnes pratiques d'utilisation par les femmes des pays en voie de développement. Dans tous les cas Zlotkin (2003) recommande le sulfate du fer ou le fumarate pour le traitement de l'anémie.

Chez les enfants préscolaires de 2 à 5 ans, Dessai et al (2004) ont trouvé que 6 semaines de traitement journalier 3-6 mg/kg améliorent le statut en hémoglobine beaucoup mieux que la supplémentation de 2 fois par semaine dans les régions paludiques, alors que Shobha et Sharada (2003) rapportaient que ces deux protocoles à 60 mg ne sont pas différents bien que les effets indésirables du premier sont 10 fois plus que le deuxième chez les filles adolescentes (57,8 c. 5,9%).

Conclusion

Cette revue de la littérature montre que la carence en fer demeure importante à l'échelle mondiale, régionale et locale. Les relations entre la carence en fer les performances cognitives existent mais restent controversées. Le débat sur la supplémentation en fer est toujours d'actualité. La controverse est multiple à savoir sur la population cible que sur le protocole de traitement. Les mécanismes biochimiques et physiologiques sous-jacents reliant un déficit en fer à une fonction neurocognitive altérée ne sont pas encore évidents. Les scientifiques comptent sur

l'utilisation des nouvelles techniques comportementales et d'exploration neurocognitives (IRM f; EEG Potentiels évoqués) afin nous éclairer d'avantages dans le prochain avenir.

Références Bibliographiques

- Aboud, S., Haile, DJ. 2000, A novel mammalian iron- regulated protein involved in the intracellular metabolism. *The Journal of Biological Chemistry*, 275(26), 19906- 19912.
- Aboussaleh, Y., Ahami, AOT., Bonthoux, F., Marendaz, C., Valdois, S et Rusinek, S. 2006., *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 16(2), 49-54.
- ACC/SCN, 2000, *Nutrition throughout the life cycle: 4th report on the World Nutrition Situation January*.
- Adhami, Vm., Husain, R., Husain, R., et Seth, PK., 1996, Influence of iron deficiency and lead treatment on behavior and cerebellar and hippocampal polyamine levels in neonatal rats. *Neurochem Res*, 21(8), 915-922.
- Aguyao, VM., 2000, School- administered weekly iron supplementation – effect on the growth and haemoglobin status of non- anaemic Bolivian school-age children. A randomized placebo- controlled trial. *Eur J Nutr*, 39, 263-269.
- Allen, LH., Rosado, JL., Casterline, JE., López, P., Muñoz, E., Garcia, OP., et Martinez, H., 2000, Lack of haemoglobin response to iron supplementation in anaemic Mexican preschoolers with multiple micronutrient deficiencies. *American Journal of Clinical Nutrition*, 71(6), 1485-1494.
- Aoki, S., Okada, Y., Nishimura, K., Barkovish, AJ., Kjos, BO., Brasch, R. C., et Norman, D., 1989, Normal deposition of brain iron in childhood and adolescence: MR imaging at 1.5 T. *Radiology* 172, 381-385.
- Bandhu, R., Shankar, N., Tandon, OR., et Madan, N., 2003, Effects of iron therapy on cognition in anemic school going boys. *Indian J physiol Pharmacol*, 47(3), 301- 310.
- Beard, JL., Connor, Jr., 2003, Iron status and neural functioning. *Annual Review of Nutrition*, 23, 41-58.
- Beaton, GH., McCabe, G P., 1999, Efficacy of Intermittent Iron Supplementation in the Control of Iron Deficiency Anaemia in Developing Countries. An analysis of Experience: Final Report to the Micronutrient Initiative MI/CIDA, Canada.
- Burdo, J.R., Martin, J., Menzies, S.L., Dolan, K.G., Romano, M.A., Fletcher, R.J., Garrick, M.D., Garrick, L.M., et Connor, J.R., 1999, cellular distribution of iron in the brain of the Belgrade rat. *Neuroscience*, 93(3), 1189-1196.
- Cornford, EM., Braun. LD., et Oldendorf, WH., 1982, Developmental modulations of blood-brain barrier permeability as an indicator of changing nutritional requirements in the brain. *Pediatr. Res*, 16, 324-328.
- Dessai, MR., Dhar, R., Rosen, DH., Kariuki, SK., Shi, YP., Kager, PA., et Ter Kuile, FO., 2004 May, Daily iron supplementation is more efficacious than twice weekly iron supplementation for the treatment of childhood anaemia in Western Kenya. *J Nutr.*, 134 (5), 1167- 1174.
- Earley, CJ., Connor, JR., Beard, JL., Malecki, W., Epstein, D., et Allen, RP., 2000, Abnormalities in CSF concentrations of ferritin and transferrin in Restless Legs Syndrome. *Neurology* 4, 1698-16700.
- Fretham, SJB, Carlson, E.S., et Georgieff M.K., 2011, The Role of Iron in Learning and Memory. *American Society for Nutrition. Adv. Nutr.*, 2, 112–121.
- Grantham –Mc Gregor S., Ani, C., 2001, A review of studies on the Effect of Iron Deficiency on Cognitive Development in Children. *J.Nutr.*, 649S- 668S.
- Hall, A., Roschnik, N., Ouattara, F., Touré, I., Maiga, F., Socko, M., Moestue, H., et Bendech MA., 2002, A randomised trial in Mali of the effectiveness of weekly iron supplements given by teachers on the haemoglobin concentrations of schoolchildren. *Public Health Nutrition*, 5(3), 413-418.
- Hall, A., Bobrow, E., Brooker, S., Jukes, M., Nokes, K., Lambo, J., Guyatt, H., Bundy, D., Adjei, S., Wen ST, Satoto., Subagio, H., Rafiluddin, MZ., Miguel, T., Moulin, S., de Graft Johnson, J., Mukaka, M., Roschnik, N., Sacko, M., Zacher, A., Mahumane, B., Kihamia, C., Mwanri,

- L., Tatala, S., Lwambo, N., Siza, J., Khanh, LN., Khoi, HH., et Toan, ND., 2001-June, Anaemia in schoolchildren in eight countries in Africa and Asia. *Public Health Nutr*,4 (3),749-756.
- Hill, JM., 1988, The distribution of iron in the brain. In *brain Iron: Neurochemistry and Behavioural Aspects*, (London, UK: MBH Youdhim), pp.1-12.
- Kordas, K., Lopez, P., Rosado, JL., Garcia Vargas, G., Alatorre rico, J., Ronquillo, D., Cebrian, ME., et Stolfus, RJ., 2004 Feb, Blood lead, anemia, and short stature are independently associated with cognitive performance in Mexican school children. *J. NUTR*, 134(2),363-371.
- Lindsay, et A. Gillepsie, S., 2001, What works? A review of the efficacy and Effectiveness of Nutrition Interventions. ACC/SCN Nutrition Policy Paper N° 19 and ADB series N°5. Manila (Phillipine): ADB,43-54
- Longré, B., 1994, les anémies: Généralités. (Montréal, Canada: 2ème édition, Masson.) 41-67.
- Lozoff B, Jimenez E, Smith JB, 2006. Double burden of iron deficiency in infancy and low socioeconomic status: a longitudinal analysis of cognitive test scores to age 19 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 160: 1108-13
- Ministère de la santé. Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iodé et la supplémentation par la vitamine A. Mai 2001.Maroc.
- McCann JC, Ames BN, 2007. An overview of evidence for a causal relation between iron deficiency during development and deficits in cognitive or behavioral function. *Am J Clin Nutr*; 85:931-45.
- Mukudi, E., 2003, Nutrition Status, Education Participation, and School Achievement Among Kenyan middle-school Children. *Nutrition*,19,612- 616.
- Nokes, C., Bosch, CVD.et Bundy, DAP. 1998, The Effects of Iron Deficiency Anaemia on Mental and Motor Performance, Educational Achievement, and Behaviour in Children. A report of the International Nutritional Anaemia Consultative Group (INACG), Washington.
- Otero, GA., Aguire, DM., Porcayo, R., et Fernandez, T.,1999 Aug, Psychological and electroencephalographic study in school children with iron deficiency. *Int J Neurosci.*,99(1-4), 113-21.
- Shobh, S., Sharada, D., 2003 Dec, Efficacy of twice weekly iron supplementation in anaemic adolescent girls. *Indian pediatr.*, 40 (12),1186-1190.
- Sifri, Z., Darnton-Hill, I., Baker, S.K., Ag Bendeck, M. et Aguayo, V.M.,2002, A concise overview of micronutrient deficiencies in Africa and future directions. *African Journal of Food and Nutritional Sciences*, 2, 78-85.
- Sunghong,R.,Mo-suwan, L.,Chongsuvatwong,V., 2002, Effects of haemoglobin and serum ferritin on cognitive function in school children. *Asia Pac J Clin Nutr*,11(2),117-122.
- Viteri, F., 1998, A new concept in the control of iron deficiency: community based preventive supplementation of at-risk groups by the weekly intake of iron supplements. *Biomed Environ Sci.*, 11 (1), 40-46
- Wang, Z., Ma, A., Xu, D., et Zou, J., 2003 Mar, Comparison of haemoglobin level and anaemia prevalence between female and male post-adolescent high school graduates. *Wei Sheng Yan Jiu*, 32(2),144-146.
- Yehuda S, Youdim MB. 1989 Brain iron: a lesson from animal models. *Am J Clin Nutr*. 1 50(3 Suppl):618-25
- Zlotkin SH, Kojo Y Ai, Claudia Schauer C, Yeung G. 2003 Use of microencapsulated ferrous fumarate sprinkles to prevent recurrence of anemia in infants and young children at high risk. *Bull World Health Organization* 81:108-115,