

Comment explorer et traiter une carence martiale ?

Pr Vered ABITBOL
Hôpital Cochin, AP-HP

Samedi 20 Mars 2021
Journées FMC HGE



Liens d'intérêt

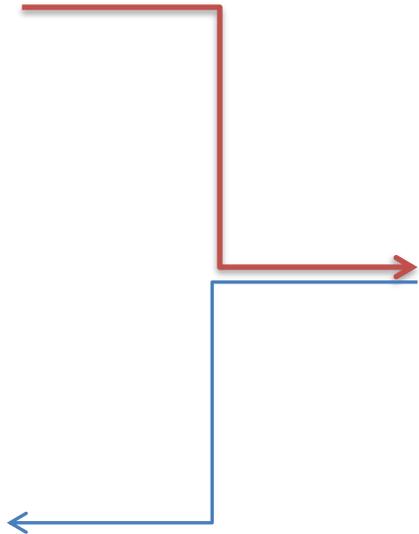
- Amgen, Biogen, Mylan, Sandoz, Pfizer, Takeda, Janssen, Tillots, Gilead, Celltrion

Objectifs pédagogiques

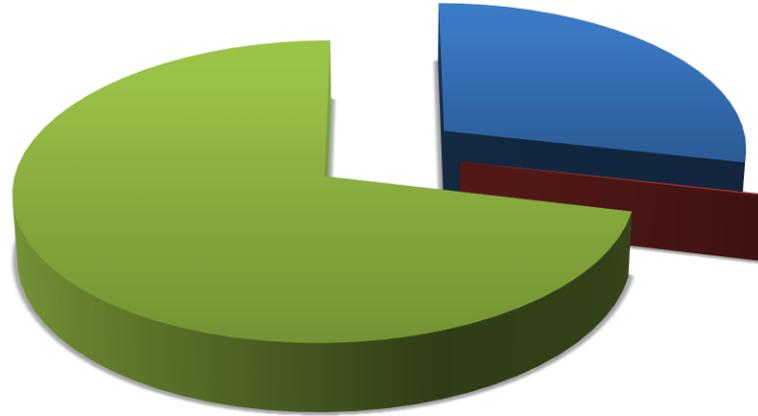
- Connaître les principales causes
- Savoir faire le diagnostic
- Connaître la stratégie étiologique en fonction du contexte
- Savoir proposer un traitement adapté

Le fer dans l'organisme

Les besoins
1 à 4 mg /jour



Les pertes
1 à 4 mg/jour



■ Réserves : ferritine
1000 mg

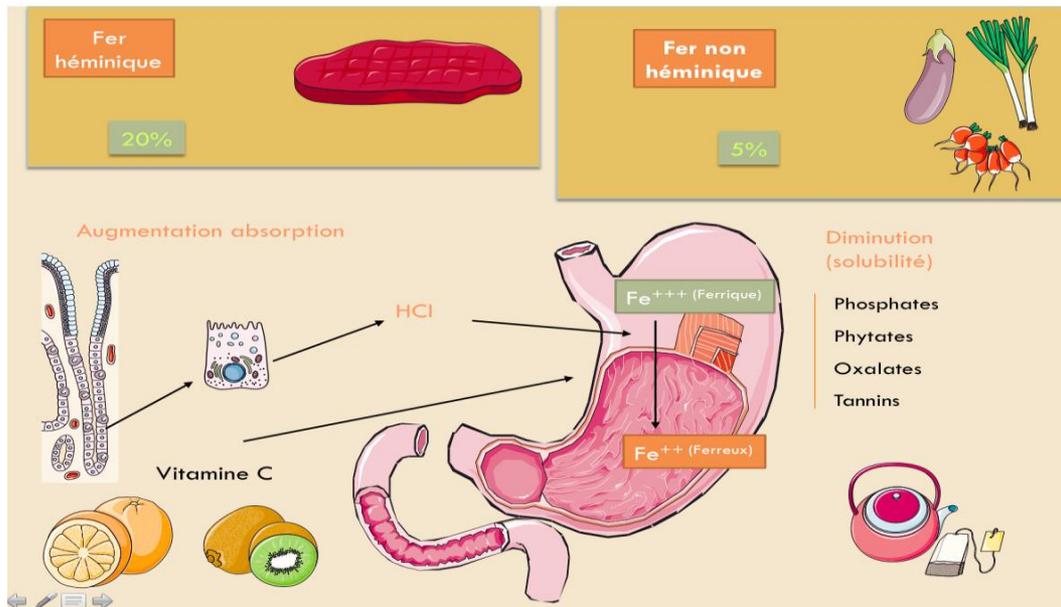
■ Fer circulant : fer
sérique transferrine et
son CS 6 mg

■ Fer fonctionnel :
hémoglobine 2500 mg

* CS=fer sérique/capacité totale de fixation

Les besoins

1 à 2 mg/j pour un homme
2 à 4 mg/j pour une femme
6 mg/j en cours de grossesse



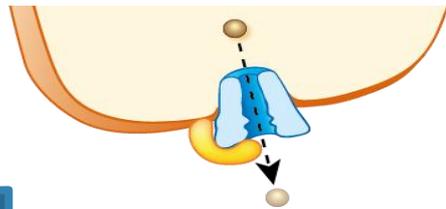
	En mg/100g
Foie de porc	19
Levure de bière sèche	17,3
Cacao	12,5
Caviar	11,8
Foie de mouton	10,9
Lentilles	8,6
Soja	8,4
Jaune d'Œuf	7,2
persil	6,2
Haricots blancs	6,1
Moules	5,8
Abricots secs	5,5
huitres	5,5
Amandes noisettes	4,5
sardines	3,5
noix	3,1
épinards	3,1
Côte de bœuf	3,1
Romsteak jambon	2,5
vin	0,3 à 0,5
Lait de vache	0,04

Métabolisme du fer :
Que se passe-t-il en cas de pertes excessives
ou de carence d'apport
ou de malabsorption?

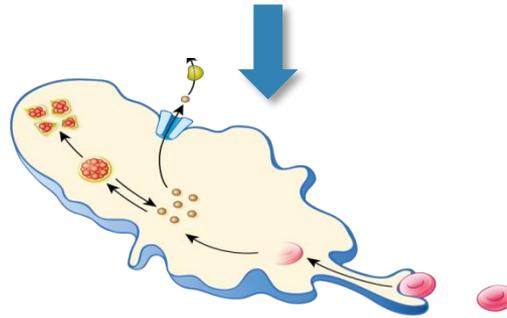
Hepcidine : hormone clé de la régulation

- Hormone peptidique, synthétisée par le foie
- Inhibe l'absorption intestinale du fer et le recyclage du fer hémique des macrophages

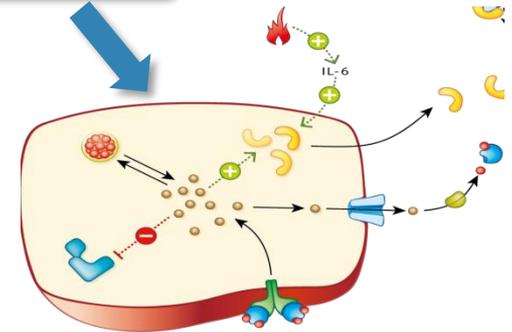
Bloque la ferroportine



Au niveau intestinal :
Bloque la sortie du fer de
l'entérocyte vers la
circulation



**Au niveau du système réticulo-
endothélial :**
Bloque la sortie du fer du
macrophage vers la circulation



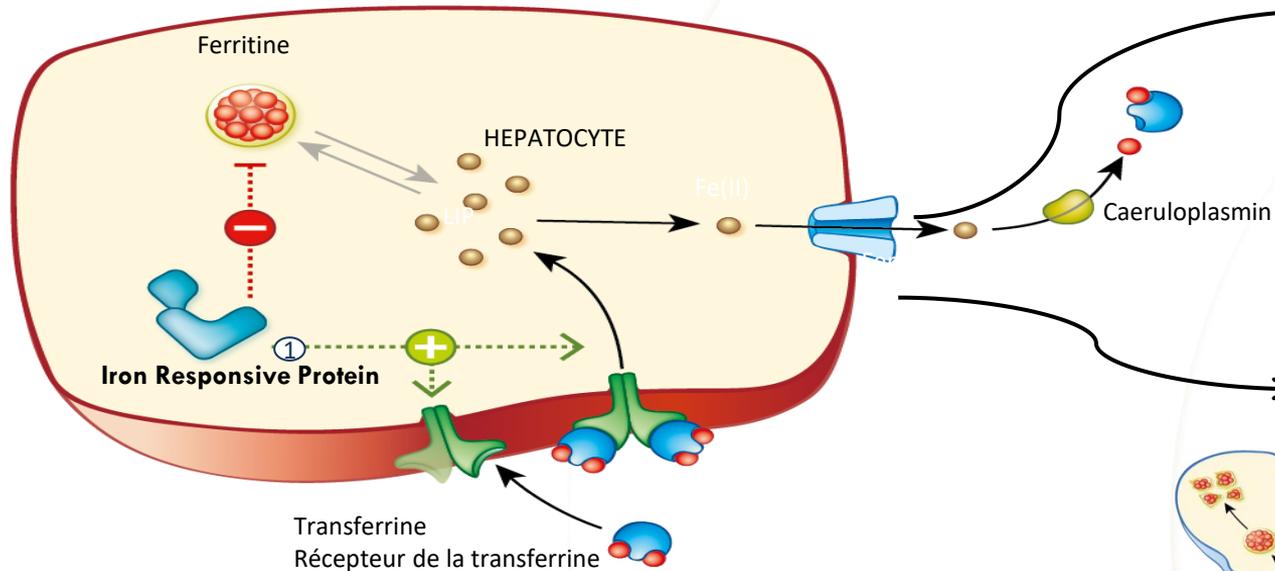
Au niveau du foie :
Bloque la sortie du fer de
l'hépatocyte vers la circulation

Diminution du fer circulant

Carence en Fer

Hepcidine ↓

Mobilisation des réserves
Diminution stock en Fer : Ferritine ↘↘



Ferritine ↓

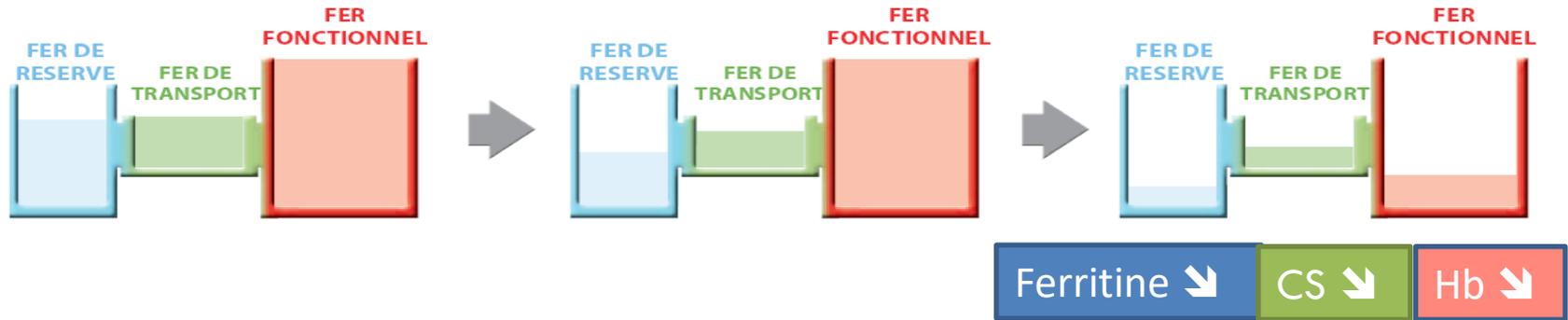
RsTf ↑

CS ↓

Production accrue
RsTf et de la transferrine

Carence martiale absolue

Baisse des réserves en fer et biodisponibilité du fer insuffisante pour assurer une érythropoïèse normale.



Diminution de la Ferritine par mobilisation des réserves

*CS= FS/CTF

Cas clinique N°1

Jean, 42 ans

- Garagiste, sans ATCD personnel ou familial
- Tabac 20 PA, alcool occasionnel, dons du sang réguliers
- Troubles du transit depuis 3 mois avec alternance diarrhée-constipation, décrit des rectorragies à l'essuyage, se sent fatigué
- A perdu 2 Kg en 6 mois suite à un régime amaigrissant, IMC=24 Kg/m²
- Examen clinique normal
- Hb = 12,8 g/dL CRP<0,3 mg/L Ferritine = 25 ng/ml
- Folates N, vit B12 N, Créatinine N, cholestérol N, TP= 100%

Question 1

- A. Jean a une carence en fer mais pas d'anémie
- B. Jean a une anémie sans carence en fer
- C. Jean a une anémie par carence martiale
- D. Jean a une anémie inflammatoire

[Vous pouvez voter maintenant](#)

Question 1

- A. Jean a une carence en fer mais pas d'anémie
- B. Jean a une anémie sans carence en fer
- C. Jean a une anémie par carence martiale**
- D. Jean a une anémie inflammatoire

Sur quels critères poser le diagnostic d'anémie par carence martiale chez ce patient?

Définitions

- **Anémie** :
 - **Hb < 12 g/dl** chez la femme
 - **Hb < 13 g/dl** chez l'homme
- **Ferritine < 30 µg/L** → **carence martiale**

Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer



- Pour rechercher une carence en fer, le marqueur à doser est la **ferritine sérique**
- En situation médicale complexe, le dosage du fer sérique et de la transferrine pour calculer le **coefficient de saturation de la transferrine** peut être utile (à jeûn), de même que des marqueurs de l'inflammation, des marqueurs de dénutrition ou des examens spécifiques du contexte clinique.

Jean, 42 ans

Question 2

Quelles causes sont possibles chez ce patient ?

- A. Carence d'apport
- B. Malabsorption digestive
- C. Tumeur recto-colique
- D. Dons du sang répétés
- E. Insuffisance cardiaque

[Vous pouvez voter maintenant](#)

Jean, 42 ans

Question 2

Quelles causes sont possibles chez ce patient ?

- A. Carence d'apport**
- B. Malabsorption digestive
- C. Tumeur recto-colique**
- D. Dons du sang répétés**
- E. Insuffisance cardiaque

Jean, 42 ans

Question 3

Quelle est votre proposition de première intention ?

- A. Gastroskopie seule
- B. Gastroskopie et coloscopie totale dans le même temps
- C. Recto-sigmoïdoscopie
- D. Vidéocapsule du grêle
- E. Dosage des IgA anti-transglutaminase et des IgA totales

[Vous pouvez voter maintenant](#)

Jean, 42 ans

Question 3

Quelle est votre proposition de première intention ?

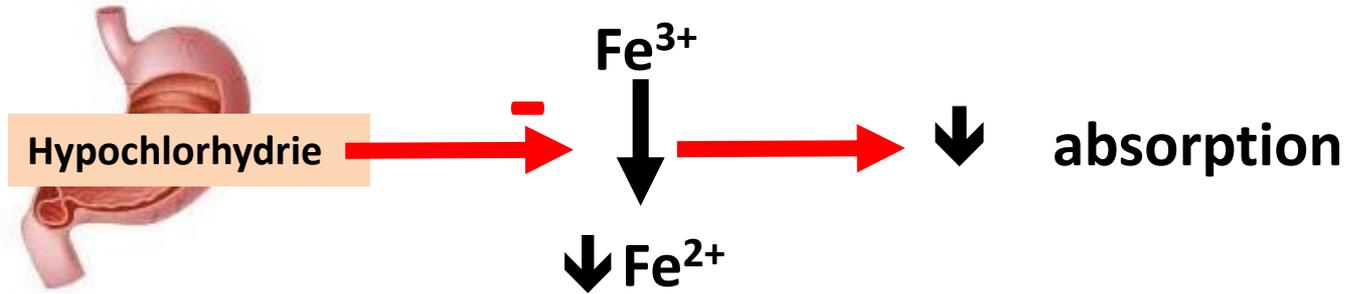
- A. Gastroskopie seule
- B. Gastroskopie et coloscopie totale dans le même temps**
- C. Recto-sigmoïdoscopie
- D. Vidéocapsule du grêle
- E. Dosage des IgA anti-transglutaminase et des IgA totales

Principales causes de carence martiale

Augmentation des besoins	<ul style="list-style-type: none">• Enfants, adolescents• Grossesse (2^{cd} et 3^e trimestres)• Traitement par EPO
Diminution des apports	<ul style="list-style-type: none">• Malnutrition• Végétariens, Vegans
Malabsorption	<ul style="list-style-type: none">• Gastrectomie, bypass duodéal, chirurgie bariatrique• Maladie cœliaque• Gastrite auto-immune atrophique (Biermer)• Infection à Helicobacter Pylori• Traitement par IPP ou anti-H2• Syndrome de Pica, pagophagie• Génétique : anémie ferriprive réfractaire au traitement martial (syndrome IRIDA)
Saignement chronique	<ul style="list-style-type: none">• Saignement digestif : cancer colorectal, cancer gastrique, MICI, ulcères, angiodysplasies, parasitoses, traitement par aspirine ou AINS• Saignement gynécologique : ménorragies, métrorragies• Hématurie, épistaxis, hémoptysie• Dons de sang répétés
Causes multiples	<ul style="list-style-type: none">• Maladies inflammatoires chroniques (MICI)• Insuffisance rénale chronique• Insuffisance cardiaque chronique• Cancers• Chirurgie

Causes gastriques de malabsorption du fer

- **L'acidité gastrique** dissocie le fer non héminique de ses complexes alimentaires et permet la réduction du fer ferrique en fer ferreux soluble et absorbable.



IPP : Rôle controversé de l'hypochlorhydrie induite dans la carence martiale : Pas de répercussion si apports alimentaires et réserves martiales normaux, mais peut majorer la carence si cause associée

Gastrite chronique auto-immune (Biermer) :

Biopsies gastriques : gastrite atrophique fundique

Ac anti-FI et cellules pariétales

Carence associée en B12

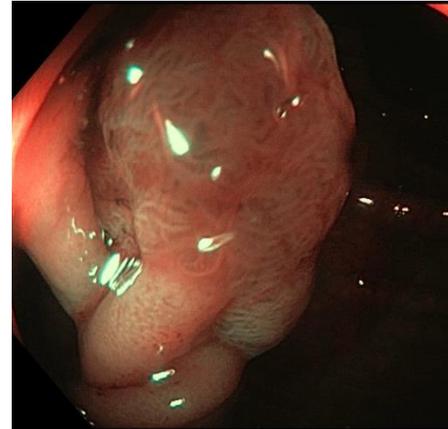
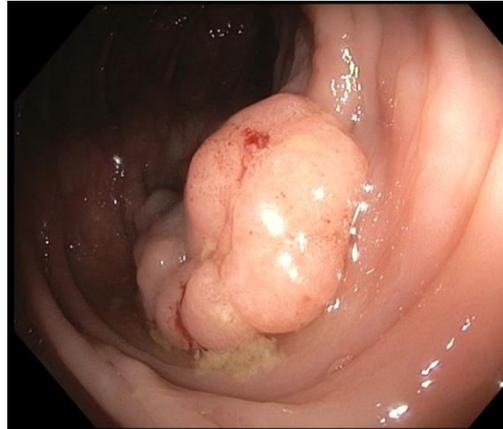
H. Pylori : si gastrite chronique atrophique (rôle discuté)

Consommation de fer dans son métabolisme

Lésions muqueuses avec saignements occultes++

Jean, 42 ans

- Gastroskopie normale biopsies gastriques et duodénales normales. Absence d'infection par H. Pylori
- Coloscopie : résection complète d'un volumineux polype du colon G en DHG



Jean, 42 ans

- Traitement : fer oral 3 mois, pendant les repas, prises fractionnées
- Prévenu que selles noires et possibles troubles du transit
- Dosage NFS ferritine à 1 mois et 3 mois
- Objectif ferritine > 30ng/ml
- Coloscopie de contrôle, dépistage familial

Cas clinique N°2

Irène, 31 ans

- Maladie de Crohn jéjunale, iléale et colique G depuis l'âge de 22 ans
- Infirmière, maman de 3 petites filles de 6 ans , 4 ans et 18 mois
- Suivi très irrégulier, ne prend plus de traitement de fond
- Contraception orale
- Aucune plainte fonctionnelle digestive; fatigue
- Hb =10g/dl , VGM =72, CRP =1 mg/L, Ferritine = 12 ng/ml
- Entéro-IRM : absence de signes évolutifs de la maladie de Crohn iléale
- Examen gynéco normal, règles normales
- Refuse initialement la coloscopie car « n'a pas le temps »

Sur quels critères posez-vous le diagnostic d'anémie par carence martiale chez cette patiente?

Définitions

- **Anémie** si **Hb < 12 g/dl** chez la femme
Hb < 13 g/dl chez l'homme
- **Ferritine < 30 µg/L** → **carence martiale**
- **Ferritine : 30-100 µg/L et inflammation** → difficultés diagnostiques entre **carence martiale et anémie inflammatoire**

Faut-il compléter le bilan de l'anémie?

Anémie multifactorielle dans les MICI

Carence en Fer
(pertes, défaut d'apport et/ou d'absorption)

Carence en Vitamine B12

Carence en Folates

Anémie

**Médicaments : 5-ASA,
6MP, azathioprine...**

Inflammation

**Rares : hémolyse, myélodysplasie, aplasie,
déficit G6PD**

En pratique et d'après le consensus ECCO...



Numération

Ferritine, CRP

Folates, vit B12

- Haptoglobine, LDH, réticulocytes, créatinine, récepteur soluble de la transferrine...

Question 4

Vous avez retenu le diagnostic d'anémie par carence martiale
Quel(s) en est le(s) mécanisme(s) possible(s) ?

- A. Saignements digestifs occultes
- B. Carence d'apport
- C. Syndrome de Lasthenie de Ferjol
- D. Malabsorption
- E. Déficit en fer acquis au cours de grossesses

[Vous pouvez voter maintenant](#)

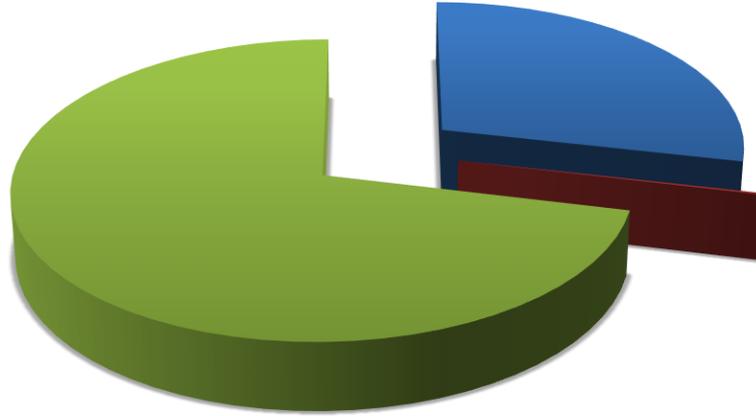
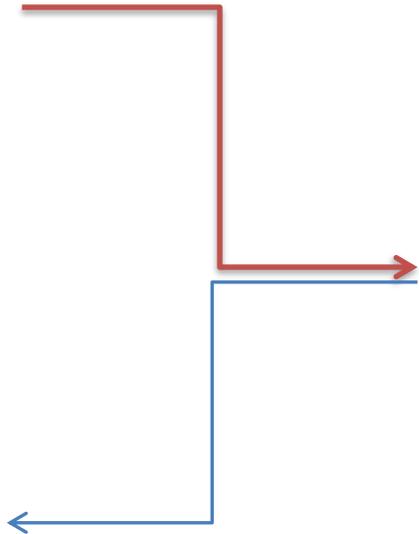
Question 4

Vous avez retenu le diagnostic d'anémie par carence martiale
Quel(s) en est le(s) mécanisme(s) possible(s) ?

- A. Saignements digestifs occultes
- B. Carence d'apport
- C. Syndrome de Lasthenie de Ferjol
- D. Malabsorption
- E. Déficit en fer acquis au cours de grossesses

Le fer dans l'organisme

Les besoins
1 à 4 mg /jour



■ Réserves : ferritine
1000 mg

■ Fer circulant : fer
sérique transferrine et
son CS 6 mg

■ Fer fonctionnel :
hémoglobine 2500 mg

Les pertes en fer

Les pertes quotidiennes « physiologiques »:

1 à 2 mg/j (desquamation intestinale)

20 à 40 mg pour un cycle menstruel

10 ml de sang = 5 mg de fer

- Le déficit maternel en fer est estimé entre 700 à 1200 mg pour une grossesse

Carence martiale et MICI

- Principale cause d'anémie chez les patients avec MICI
- Peut altérer la qualité de vie même sans anémie
- Peut augmenter le risque thrombo-embolique
- Prévalence 36 à 90% selon définition et cohorte étudiée; prévalence moyenne 45% (95% CI 40-50%)

Gomollon et al. Drugs 2013

Weiss et al. Haematologica 2010

Gisbert et al. Am J Gastroenterol 2008

Irène, 31 ans

- Bilan MICI complété : Endoscopies et vidéocapsule normales
- Vous avez retenu le rôle de ses grossesses rapprochées dans l'anémie ferriprive

Question 5

- Quelle supplémentation martiale prescrivez vous de première intention ?
 - A. par voie orale pendant 1 mois
 - B. par voie orale pendant 3 mois
 - C. par voie intraveineuse
 - D. par modification du régime alimentaire
 - E. par voie intra-musculaire

[Vous pouvez voter maintenant](#)

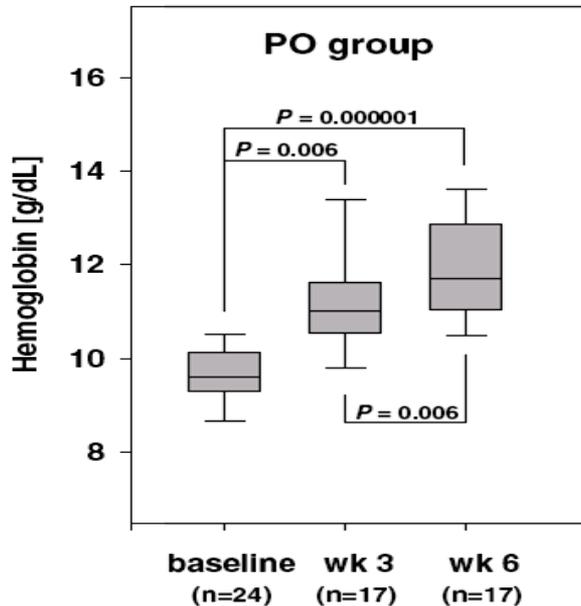
Irène, 31 ans

- Bilan MICI complété : Endoscopies et vidéocapsule normales
- Vous avez retenu le rôle de ses grossesses rapprochées dans l'anémie ferriprive

Question 5

- Quelle supplémentation martiale prescrivez vous de première intention ?
 - A. par voie orale pendant 1 mois
 - B. par voie orale pendant 3 mois**
 - C. par voie intraveineuse
 - D. par modification du régime alimentaire
 - E. par voie intra-musculaire

Traitement de la carence martiale des MICI



Schroder et al. *Am J Gastroenterol* 2005s

Tolkien et al. *PLos One* 2016

Le fer oral est le traitement de référence à cause de son coût faible et de son caractère non invasif...

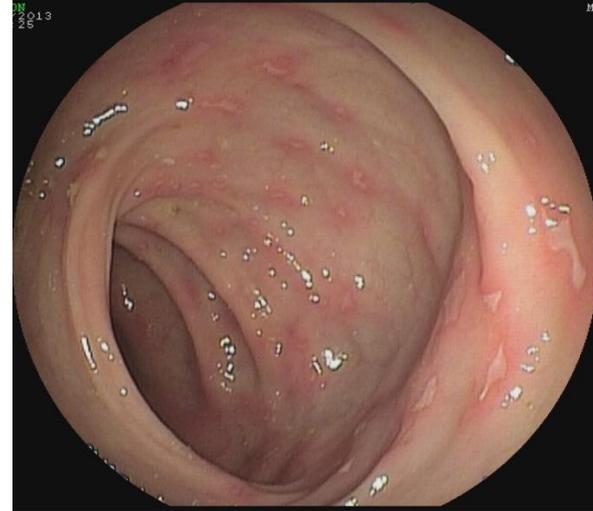
Toutefois:

- Mal toléré
- Mal absorbé (+ inflammation)
- Nécessite plusieurs semaines pour \uparrow l'Hb
- Au moins 2 à 3 mois pour normaliser l'Hb
- Parfois plus de 6 mois pour restaurer les stocks

Fer oral en 1^{ère} intention, si absence d'inflammation ou d'ATCD d'intolérance au fer oral

Irène, 31 ans

- 18 mois plus tard : poussée de la maladie de Crohn au niveau iléocæcal
- Hb = 10 g/dl, VGM = 102, CRP = 35mg/L, Ferritine = 58 ng/ml
- Budesonide 9mg/j



Question 6

Quels sont les mécanismes possibles de l'anémie ?

- A. Carence en folates
- B. Syndrome inflammatoire
- C. Carence en fer associée à l'inflammation
- D. Carence en vitamine B12
- E. Carence en zinc

[Vous pouvez voter maintenant](#)

Question 6

Quels sont les mécanismes possibles de l'anémie ?

- A. Carence en folates**
- B. Syndrome inflammatoire**
- C. Carence en fer associée à l'inflammation**
- D. Carence en vitamine B12**
- E. Carence en zinc

Inflammation et carence martiale

Hepcidine ↗

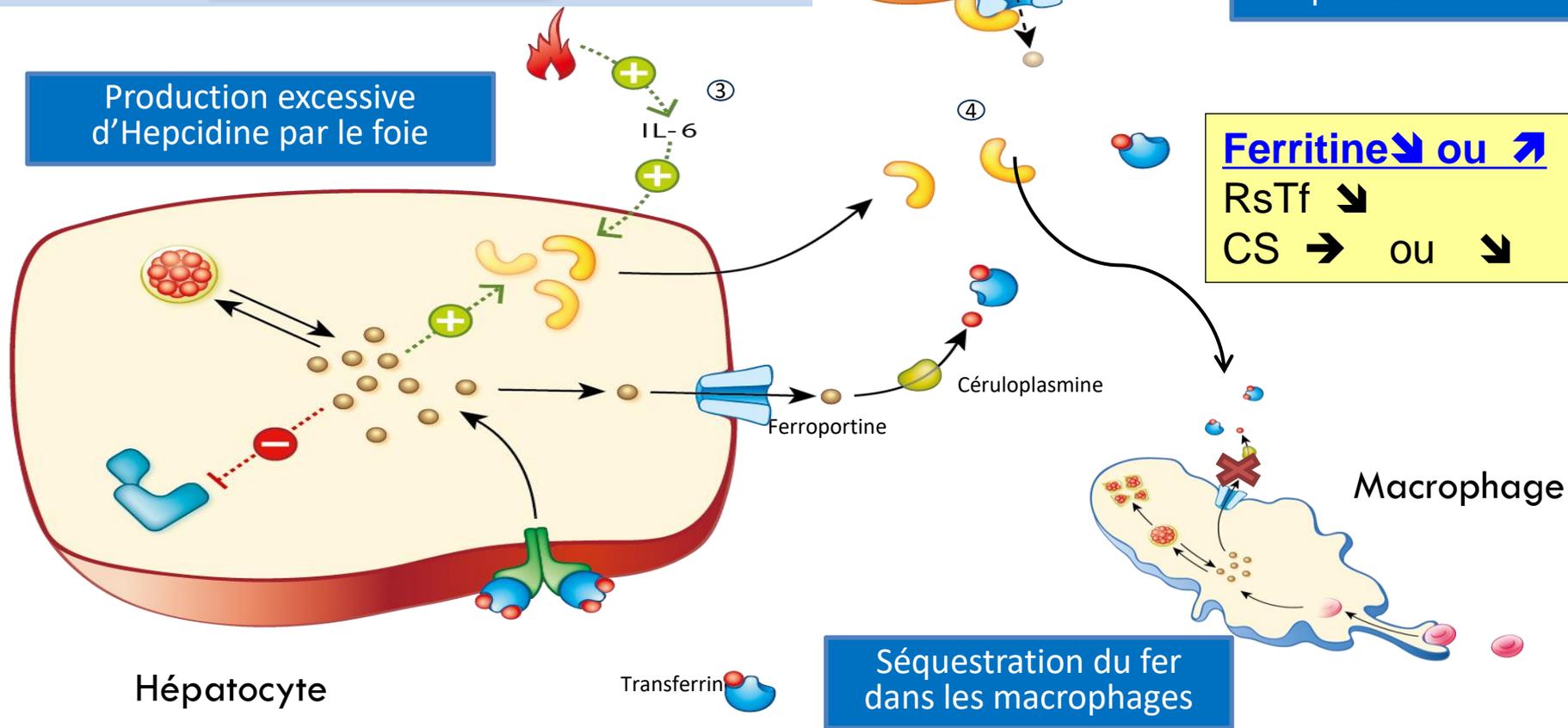
↘ absorption intestinale du fer
• Résistance au fer par voie orale

Production excessive d'Hepcidine par le foie

Ferritine ↘ ou ↗

RsTf ↘

CS → ou ↘



Hépatocyte

Transferrin

Séquestration du fer dans les macrophages

Macrophage

Entérocyte

Ferroportine

④

③

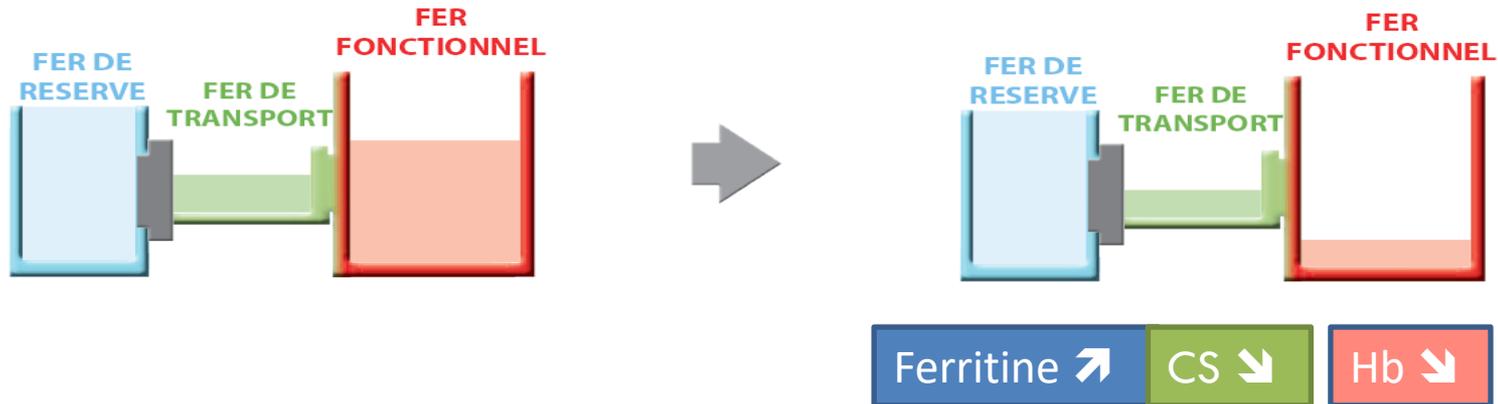
IL-6

Ferroportine

Céruloplasmine

Carence martiale fonctionnelle

Insuffisance de mobilisation du fer pour l'érythropoïèse à partir des lieux de stockage et de transport, quelle que soit l'état des réserves tissulaires.

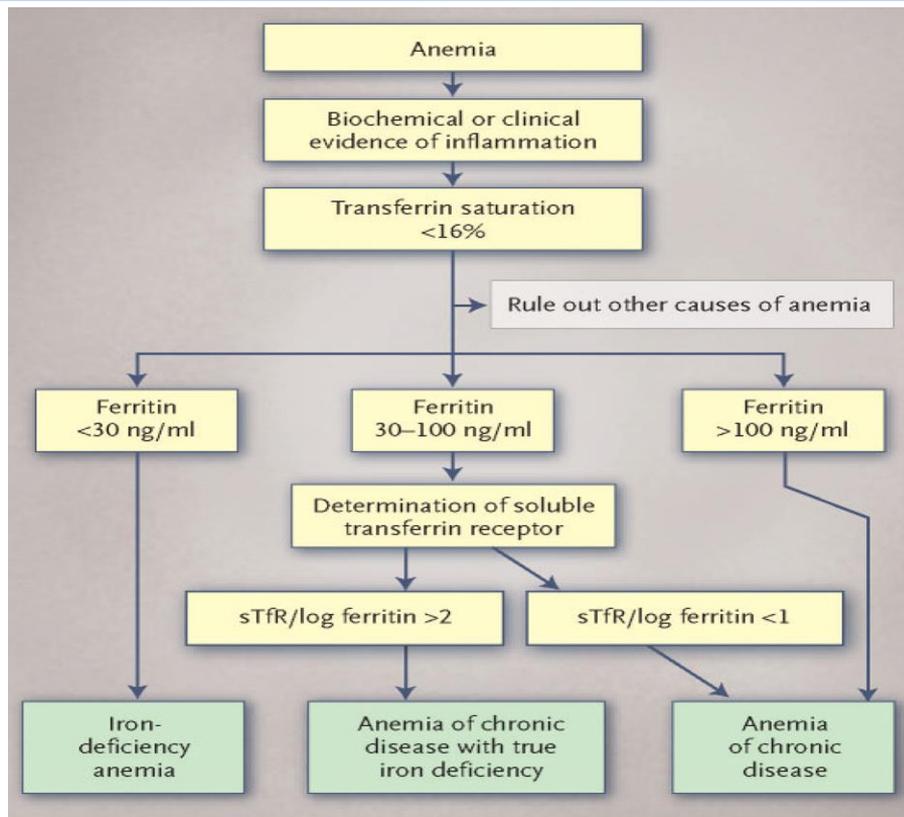


Diminution de la quantité de fer dans les compartiments fonctionnel et de transport par séquestration du fer dans les réserves

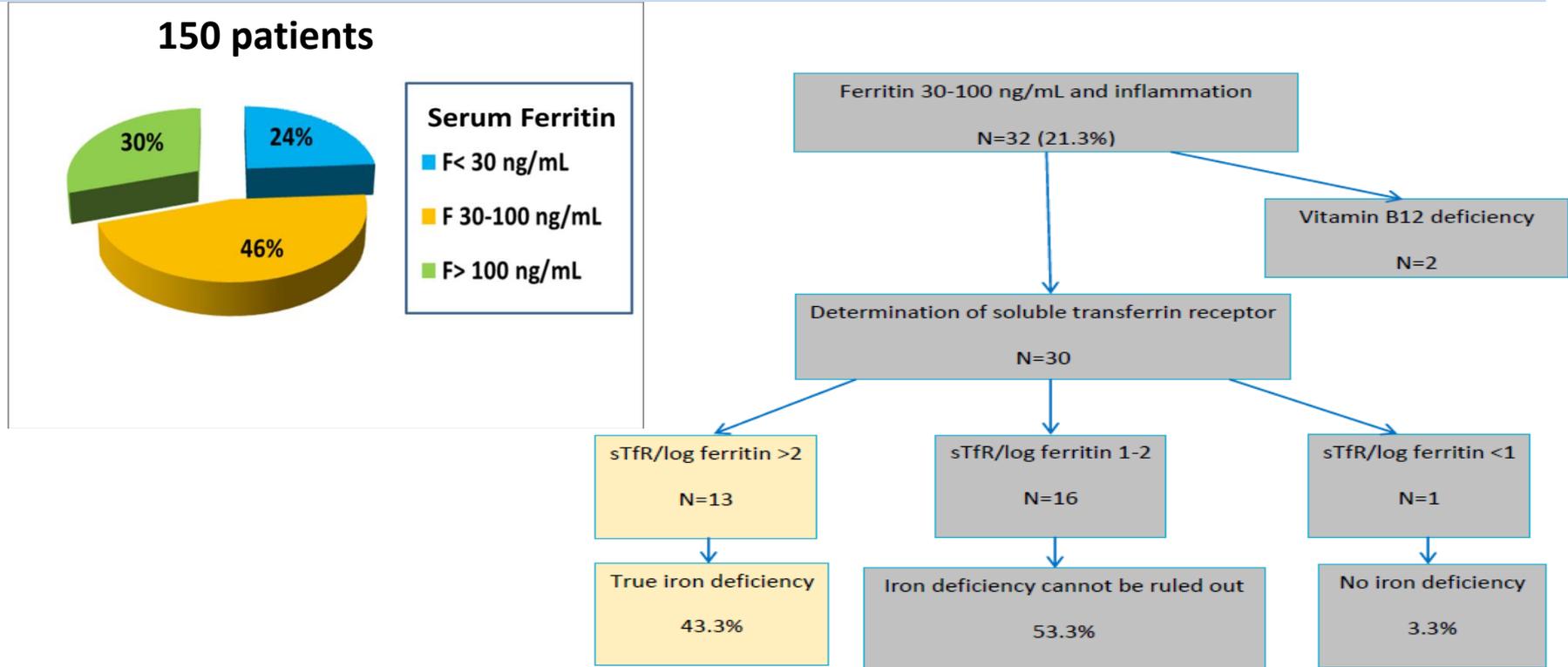
Carence martiale et/ou Inflammation ?

- **Ferritine < 30 µg/L : carence**
- **Ferritine : 30-100 µg/L et inflammation → difficultés diagnostiques**
- **Recommandations basées sur avis d'experts : carence si Ferritine <100 µg/L en cas d'inflammation**
- **Mais si seuil diagnostique de Ferritine plus sensible : moins spécifique**

Diagnostic étiologique des anémies en présence d'inflammation

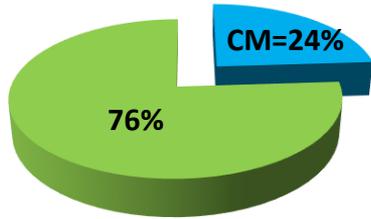


Index récepteur soluble de la transferrine/log ferritine : l'expérience de Cochin dans les MICI (1)

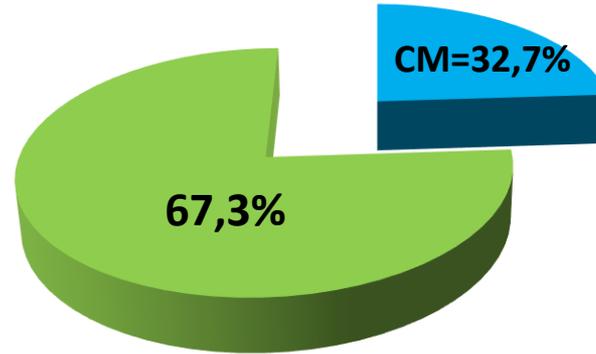


Index récepteur soluble de la transferrine/log ferritine : l'expérience de Cochin dans les MICI (2)

Diagnostic de carence martiale (CM)



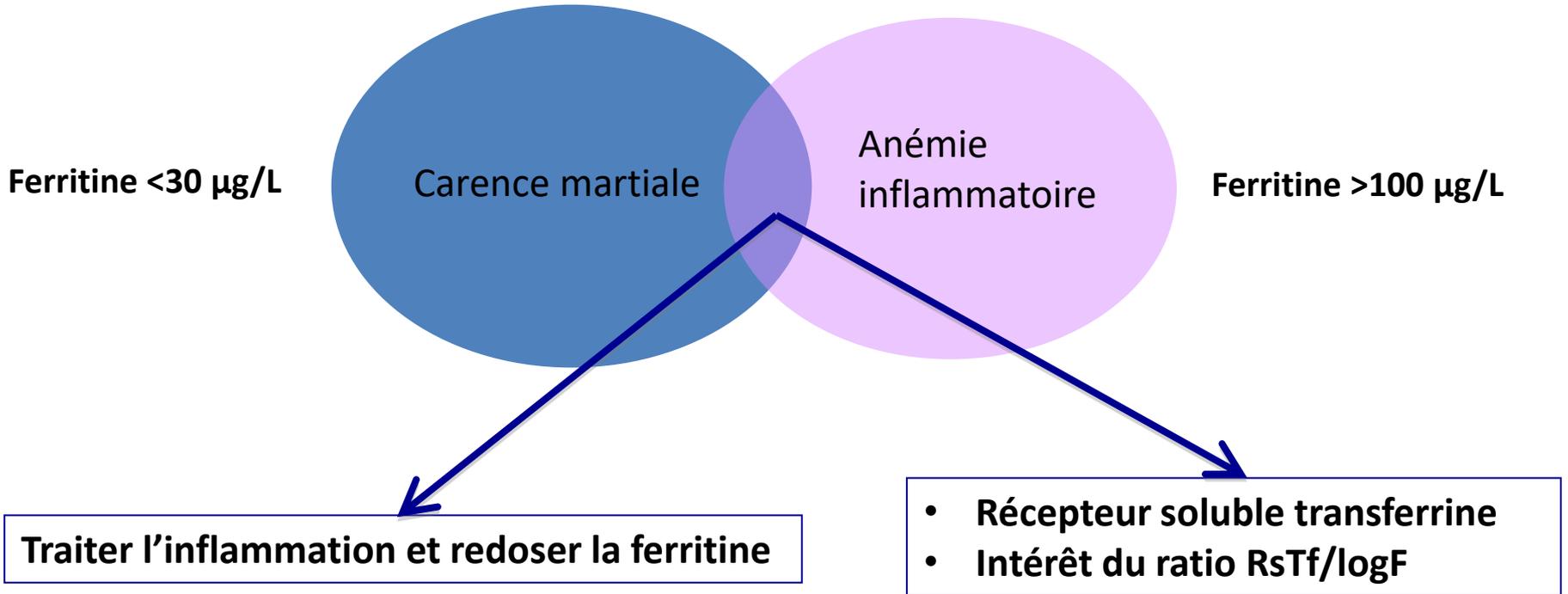
Ferritine <30ng/ml



- Ferritine <30ng/ml
- ou TfR-F index > 2 en présence d'inflammation

+ 36% du taux de diagnostic de CM

En pratique, deux approches ...



Oustamanolakis et al. Inflamm Bowel Dis 2011
Abitbol V et al. Medicine (Baltimore) 2015

Question 7

Vous démontrez l'existence d'une carence martiale associée à l'inflammation - Quelle supplémentation proposer ?

- A. Supplémentation par voie orale pendant 3 mois
- B. Supplémentation par voie orale pendant 6 mois
- C. Supplémentation par voie intra-veineuse avec carboxymaltose ferrique
- D. Supplémentation par voie intra-veineuse avec sucrose de fer
- E. Supplémentation par voies orale et intra-veineuse

[Vous pouvez voter maintenant](#)

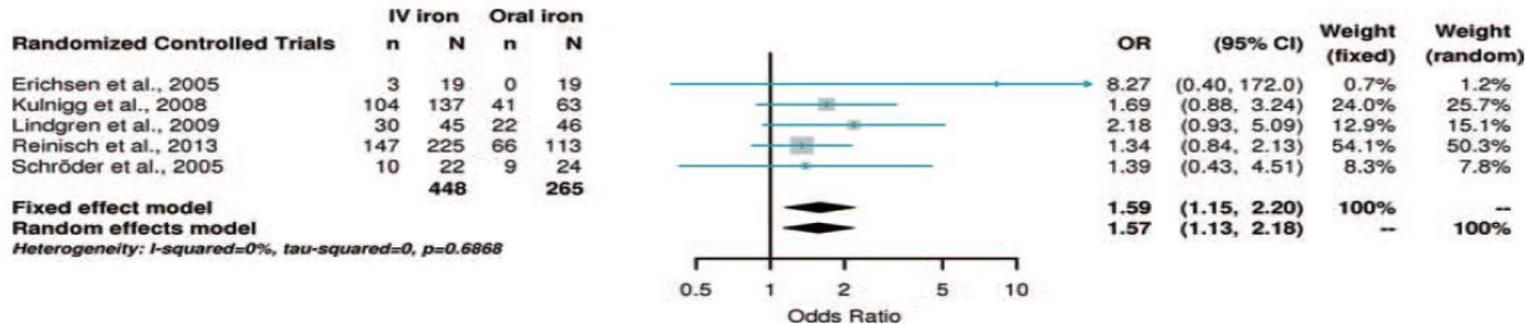
Question 7

Vous démontrez l'existence d'une carence martiale associée à l'inflammation - Quelle supplémentation proposer ?

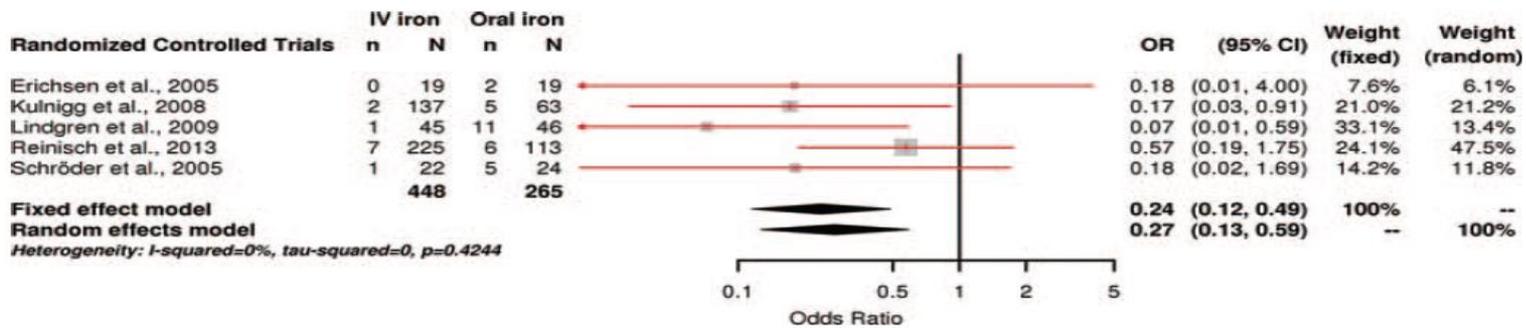
- A. Supplémentation par voie orale pendant 3 mois
- B. Supplémentation par voie orale pendant 6 mois
- C. Supplémentation par voie intra-veineuse avec carboxymaltose ferrique**
- D. Supplémentation par voie intra-veineuse avec sucrose de fer
- E. Supplémentation par voies orale et intra-veineuse

Traitement de l'anémie par carence martiale chez les patients MICI

- Augmentation du taux d'hémoglobine $\geq 2\text{g/dL}$ entre le traitement par fer PO et IV



- Odds ratio de l'arrêt de traitement par fer (oral et IV) dû à la survenue d'événements indésirables



Méthode de supplémentation en fer



ECCO Statement 2C : Le **fer en injection intraveineuse** est indiqué en 1^{ère} ligne chez les patients

- atteints de **MICI** cliniquement **active**,
- ayant une **intolérance** au traitement par **fer oral**,
- ayant un taux d'**hémoglobine** < 10 g/dL,
- en cas de besoin d'un **agent stimulant l'érythropoïèse** [EL 1].

ECCO Statement 2D : **Estimation des besoins en fer**

- L'estimation des besoins est basée sur le taux **d'hémoglobine initial** et le **poids corporel**. Cette méthode est plus efficace dans les MICI avec anémie ferriprive que le dosage basé sur la formule de Ganzoni [EL 2].

Vers une simplification des doses de fer IV

~~Formule de Ganzoni:~~

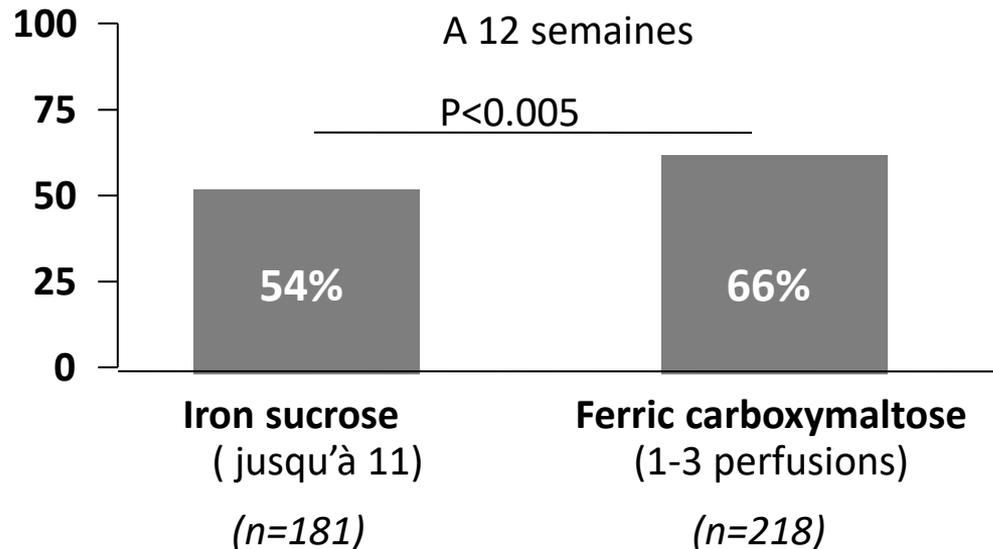
~~Besoins en fer [mg] = poids corporel [kg] x (Hb cible – Hb réelle) [g/dl] x 2,4 + 500 [mg] de réserve~~

vs.

Total Iron Dose With the FCM Dose Regimen

Hb (g/dL)	Body weight <70 kg	Body weight ≥70 kg
≥10	1000 mg	1500 mg
7-10	1500 mg	2000 mg

% de répondeurs
Hb ≥ 2 g/dL



Question 8

Modalités pratiques de la perfusion IV de fer carboxymaltose
La ou laquelle(s) des propositions suivantes sont exactes

- A. Le fer carboxymaltose peut être perfusé par une IDE à domicile
- B. La perfusion de fer doit être faite dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation
- C. Avec le fer carboxymaltose une perfusion unique de 1500mg est possible
- D. La dose maximale par perfusion est de 1000 mg par semaine
- E. La durée minimale de perfusion est de 15 minutes pour 1000 mg
- F. La surveillance minimale post perfusion est de 30 minutes.

Vous pouvez voter [maintenant](#)

Question 8

Modalités pratiques de la perfusion IV de fer carboxymaltose
La ou laquelle(s) des propositions suivantes sont exactes

- A. Le fer carboxymaltose peut être perfusé par une IDE à domicile
- B. La perfusion de fer doit être faite dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation**
- C. Avec le fer carboxymaltose une perfusion unique de 1500mg est possible
- D. La dose maximale par perfusion est de 1000 mg par semaine**
- E. La durée minimale de perfusion est de 15 minutes pour 1000 mg**
- F. La surveillance minimale post perfusion est de 30 minutes.**

Surveillance de la récidence



ECCO Statement 3A : Les patients atteints de MICI doivent être surveillés

- Tous les 3 mois l'année qui suit la correction de la carence,
- Entre 6 et 12 mois par la suite [EL 4].

Merci de votre
attention

