



# Carence martiale absolue, Carence martiale fonctionnelle ? Comment s'en sortir?

Dr Jean-Marie BRISSEAU

Pôle de Gériatrie Clinique

CHU de Nantes

Médecin Consultant en Médecine Interne Gériatrique

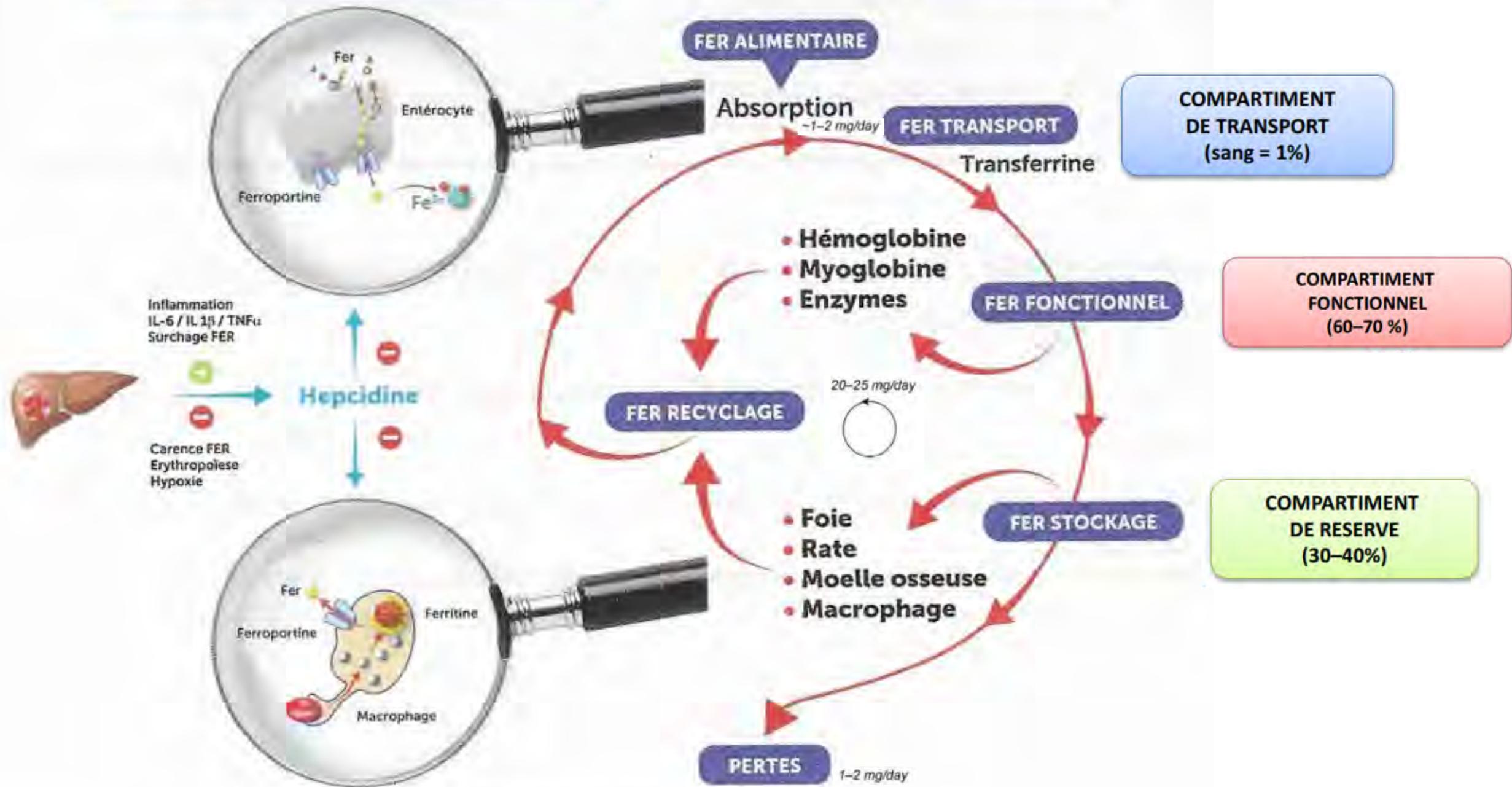
# Des définitions

- Carence martiale (*Iron Deficiency*)
- Anémie par carence martiale (*Iron Deficiency Anemia*)
- Anémie des maladies chroniques ou anémies inflammatoires (*Anemia of Chronic Disease*)
- Déficit fonctionnel en fer (*Functional iron deficiency*) : augmentation des besoins pour l'érythropoïèse, comme après traitement par agents stimulants l'érythropoïèse (Hb normale, ferritinémie normale, CST nle ou ↓, sTFR ↑)

# REGULATION DU METABOLISME DU FER

stock martial total : 3 à 5 g

# CYCLE DU FER



# La carence martiale peut être symptomatique même en l'absence d'anémie

Les manifestations cliniques sont polymorphes : la fatigue, le syndrome des jambes sans repos...

ex. en terme de comorbidité dans l'insuffisance cardiaque chronique à fonction systolique altérée, avec l'apport bénéfique de fer par voie IV (cf. recommandations ESC 2016)

# Les deux principaux marqueurs diagnostiques de la carence martiale

## 1. La Ferritinémie

Elle reflète les stocks en fer de l'organisme

Les méthodes de dosage sont fiables, standardisées et reproductibles, mais il vaut mieux effectuer les dosages dans le même laboratoire et avec la même technique

Chez les sujets sains, les valeurs communément admises sont comprises entre 15 et 200  $\mu\text{g/L}$  chez la femme et entre 30 et 300  $\mu\text{g/L}$  chez l'homme...toutefois :  
nécessité d'une standardisation des valeurs de référence

**! Toute ferritinémie basse signe une carence martiale. Il n'existe pas de faux négatifs**

Mais en cas d'hyperferritinémie...

## Étiologies des hyperferritinémies.

### Avec surcharge en fer

Hémochromatose (HFE-1 et les autres)

Mutation de la ferroportine

Acéruplasmine

Dysérythropoïèse compensée

Transfusions répétées+++

Hépatopathies chroniques

Porphyrie cutanée tardive

Syndrome métabolique

### Sans surcharge en fer

Syndrome inflammatoire (1)

Cytolyse (foie, muscle)

Cancers et hémopathies

Alcoolisme chronique

Syndrome métabolique

Hyperthyroïdie, diabète

Maladie de Gaucher

Syndrome d'activation macrophagique

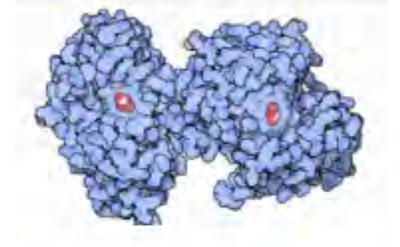
Maladie de Still

L-ferritine avec ou sans cataracte

dans ces contextes,  
l'évaluation du statut  
martial par la ferritinémie  
est difficile voire  
impossible  
=> Intérêt des autres  
marqueurs comme le CST,  
sauf si celui-ci est déjà  
augmenté ou importante  
cytolyse, hyperferritinémie  
majeure...

(1) La ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation

# Les deux principaux marqueurs diagnostiques de la carence martiale



## 2. Le coefficient de saturation de la transferrine

$$\text{Rapport : } \frac{\text{Fer sérique } \mu\text{mol/l}}{\text{CTF } \mu\text{mol/l}} \text{ exprimé en \%}$$

Valeurs de référence : 20 à 40 %

$$\text{CTF (capacité totale de fixation de la transferrine)} = \frac{T}{80000} \times 10^6 \times 2 = T \text{ (g/l)} \times 25$$

**Le dosage du Fer doit systématique être associé à celui de la Tf → calcul du CST**

- Pvts hémolysés à rejeter +++
- Pvts sur TS (sérum) (certains anticoagulants étant des chélateurs du fer)
- Pvts réalisés à 8H du matin (variations nyctémérales de la [Fe] sérique de 30 à 40 %)
- Pvts à jeun conseillés (apports Fer alimentaires font varier la [Fe] sérique)
- Pvts réalisés en DH de tout Tt supplémentation Fer

La transferrine augmente en cas de carence martiale ; diminue si : inflammation, dénutrition, insuffisance hépatique

Intérêts du CST :

>Reflète la biodisponibilité du fer pour l'érythropoïèse

**! ! >La diminution du CST est un des biomarqueurs les plus précoces de carence martiale absolue ou fonctionnelle +++**

# Autres paramètres du statut en fer

- Volume globulaire moyen (**VGM**)
  - $< 82$  fl = **microcytose**
  - en fait : tardive, inconstante et manquant de spécificité
- Concentration corpusculaire moyenne en Hb (**CCMH**)  $< 32$  g/dl  
ou Teneur corpusculaire moyenne en Hb (**TCMH**)  $< 27$ pg = **hypochromie**  
précède la microcytose
- Récepteur soluble de la transferrine (**sTFR**)
  - Reflet de l'avidité cellulaire en fer pour l'érythropoïèse
  - Varie indépendamment de l'inflammation
  - Limites : autres causes d'augmentation que la carence martiale, absence de cutoff standardisés ; Se : 86% (et variable selon les études) Sp : 75 %
- **Index sTFR/log(ferritine)**
  - Pourrait être plus pertinent
  - Proposé pour identifier une anémie ferriprive associée à une anémie inflammatoire par rapport à une anémie inflammatoire isolée (Se. 91% ; Sp. 92% ; AUC 0.95)

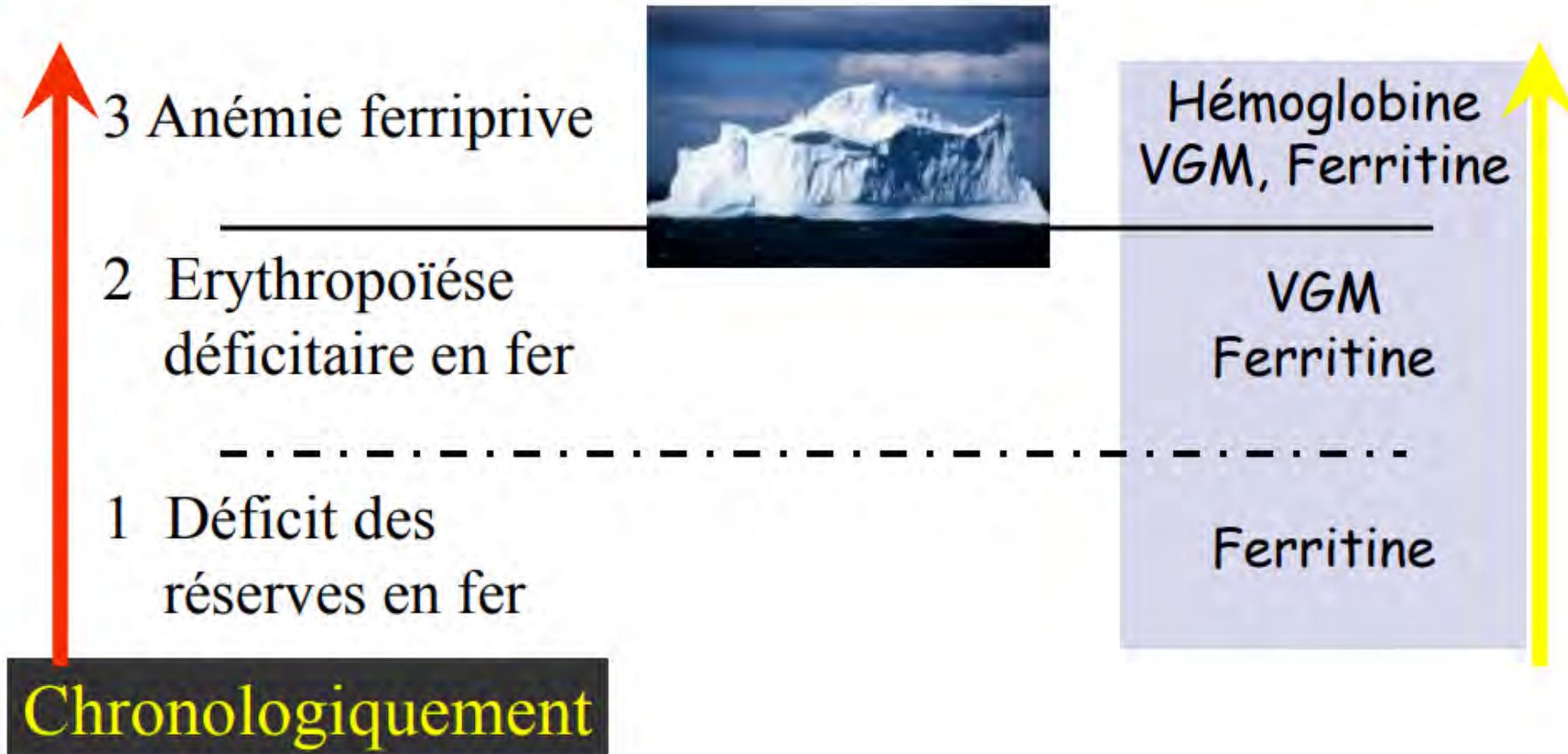
> traduisent un déficit martial déjà évolué  
> pas de seuils consensuels

# Autres paramètres du statut en fer

- Pourcentage de GR hypochromes : > 6%
  - Marqueur le plus sensible de déficit martial chez les insuffisants rénaux chroniques
- Contenu en Hb des réticulocytes (< 27,2pg)
  - très bon indicateur précoce du statut martial
  - témoin précoce d'une érythropoïèse inefficace
  - Intérêt cependant limité en gériatrie *(JOOSTEN E et al. Eur J Intern Med 2013;24:63-66)*
- Protoporphyrine-Zinc érythrocytaire
- Réserves médullaires en fer : appréciées sur un myélogramme par la coloration de Perls : reste le gold-standard = < 10% sidéroblastes. A réserver dans des situations très spécifiques *(LOPEZ A et al. Lancet 2016;387:907-16)*

**!** *En pratique : référence pour les études ; pas (ou presque) d'indication dans l'exploration d'une anémie par carence en fer dans les cas difficiles, mais si le myélogramme est réalisé pour une autre raison : une coloration de Perls pourra alors être réalisée.*

# Déficit en fer : les stades



# OUI mais...



L' **anémie par carence martiale absolue** est classiquement microcytaire et arégénérative

Mais elle **peut être normocytaire** dans un premier temps :

- la microcytose n'est pas immédiatement apparente dans le sang, les hématies microcytaires ne se substituant que progressivement aux hématies normales
- On peut toutefois cependant déceler un contingent minoritaire d'hématies microcytaires par l'examen d'un frottis sanguin, une dispersion élargie du RDW traduisant l'anisocytose.

L'**anémie inflammatoire** est normocytaire dans 70% des cas et peut devenir faiblement microcytaire si l'inflammation persiste ; rarement < 9 g/dl et très rarement < 8 g/dl => sinon suspecter une carence martiale associée +++

**En pratique** devant toute anémie normochrome normocytaire , **le bilan étiologique** doit comprendre : numération des réticulocytes, bilan martial, bilan inflammatoire (CRP, Fibrinogène ou Haptoglobine), fonction rénale, TSH, bilan nutritionnel, +/- électrophorèse des protéines sanguines, +/- Vit B12 et Folates.

Chez le sujet âgé : une anémie est **régénérative** pour une réticulocytose > à **100000 (voire 80000)** => l'anémie par carence martiale est arégénérative, sinon : suspecter un saignement subaigu (en dehors d'un traitement martial)

Tableau S04-P03-C01-I Évolution des critères biologiques d'une carence en fer.

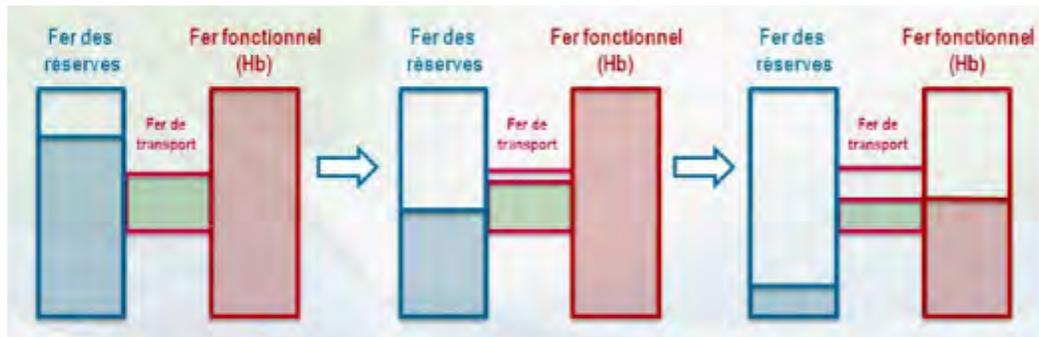
	Normale	Carence en fer isolée	Érythropoïèse sidéropive	Anémie par carence en fer
Fer sérique (µmol/l)	13-28	Normal	Bas	Bas
Transferrine (µmol/l)	50-70	Augmentée	Augmentée	Augmentée
Saturation de la transferrine (%)	20-40	<u>15-20</u>	<u>&lt; 15</u>	< 10
Ferritine (ng/l)	30-300	Abaissée	Abaissée	Effondrée
Hémoglobine (g/dl)	12-17	Normale	Normale	Abaissée
VGM (µ <sup>3</sup> )	80-100	Normal	<u>Normal</u>	Abaissé
Microcytes (frottis)	Absents	Absents	Minoritaires	Majoritaires

# Carence martiale absolue

= Stock en fer de l'organisme bas ou épuisé

FERRITINEMIE BASSE

COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE BAS :  $< 20\%$   $< 16\%$



# Les valeurs seuils de la ferritinémie pour le diagnostic d'une carence martiale vraie = plutôt arbitraires

- Elles varient en fonction de l'âge, du sexe, des maladies sous-jacentes, des études et de l'opinion des experts, des traitements associés (ex. ASE +/- fer)

- Le seuil classique de 30 µg/L :

Se. de 92% contre 25% si cutoff à 12 et Sp. restant inchangée à 98%

*Lopez A et al. Iron deficiency anaemia. Lancet 2016; 387 : 907-16*

- ! !. Chez le sujet âgé, il faut augmenter le seuil :

carence martiale absolue = Ferritinémie < 50-100 µg/L

= Ferritinémie < 50 µg/L = fortement suggestive

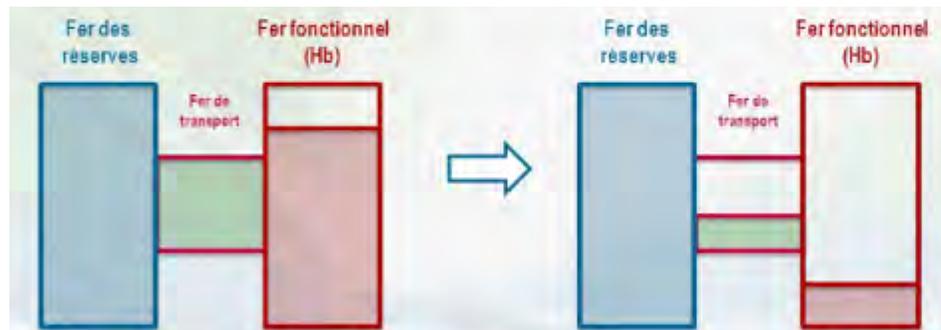


# Carence martiale fonctionnelle

= stock total de fer de l'organisme normal ou augmenté mais fer séquestré non disponible pour devenir un fer fonctionnel, donc sans déficit vrai  
= dans de nombreux états inflammatoires aigus et chroniques

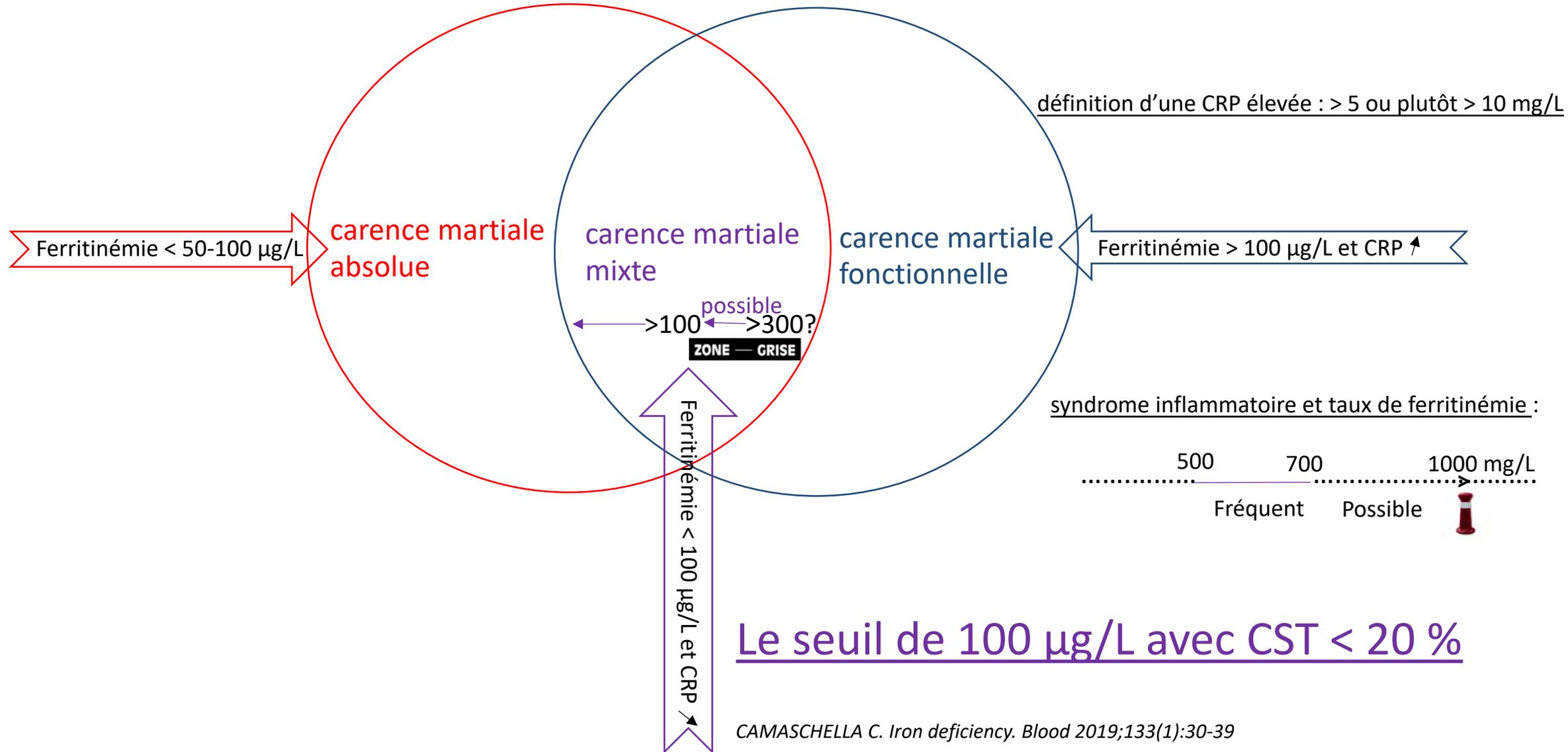
FERRITINEMIE NORMALE OU HAUTE

COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE BAS : < 20%



# Carence en fer : souvent mixte chez le sujet âgé !!

Dans ces situations : l'interprétation du bilan du fer est complexe



CAMASCHELLA C. Iron deficiency. *Blood* 2019;133(1):30-39

WEISS G, GOODNOUGH LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011-23.

# Des exemples

## 1. Les classiques :

ex. pathologie néoplasique entraînant des saignements

## 2. Les méconnus :

Multiple causes (absolute iron deficiency associated with inflammation)	Chronic infections in malnutrition*	Reduced intake, increased proinflammatory cytokines
	Chronic kidney disease	Decreased iron absorption, increased blood loss, reduced hepcidin excretion and increased production, drugs, ESAs
	Chronic systolic heart failure	Decreased iron absorption, increased inflammation, blood loss
	Inflammatory bowel diseases	Decreased iron absorption, increased blood loss, high hepcidin
	Postoperative anemia of major surgery	Blood loss, increased proinflammatory cytokines

ESA, erythropoiesis-stimulating agent; H<sub>2</sub> antagonists, histamine receptor blockers; IRIDA, iron-refractory iron deficiency anemia; PNH, paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.

\*More common in developing countries.

# Les valeurs seuils de la ferritinémie pour le diagnostic d'une carence martiale

## Insuffisance cardiaque :

Carence martiale estimée entre 37 et 61 %

Professional association	Year	ID/IDA <sup>a</sup>	Recommended iron deficiency threshold values independent of anemia		
			Serum ferritin ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	TSAT (%)	Additional tests
<b>Chronic heart failure</b>					
ACCF/AHA	2017	ID and IDA	<100 or 100–300	– and <20	–
Canadian Cardiovascular Society	2014	IDA only	–	–	–
European Society of Cardiology	2016	ID and IDA	<100 or 100–299	– and <20	–
French cardiologists	2014	ID	AID <100; FID 100–299	– and <20	–

ID : carence martiale    IDA : anémie par carence martiale

# Les valeurs seuils de la ferritinémie pour le diagnostic d'une carence martiale

## **Insuffisance rénale chronique :**

Prévalence de la carence entre 24 et 85 %

Carence absolue : Ferritinémie < 100 µg/L et CST < 20 %

Carence fonctionnelle : CST < 20 % et ferritinémie > à 100 µg/L hors dialyse ou > 200 µg/L

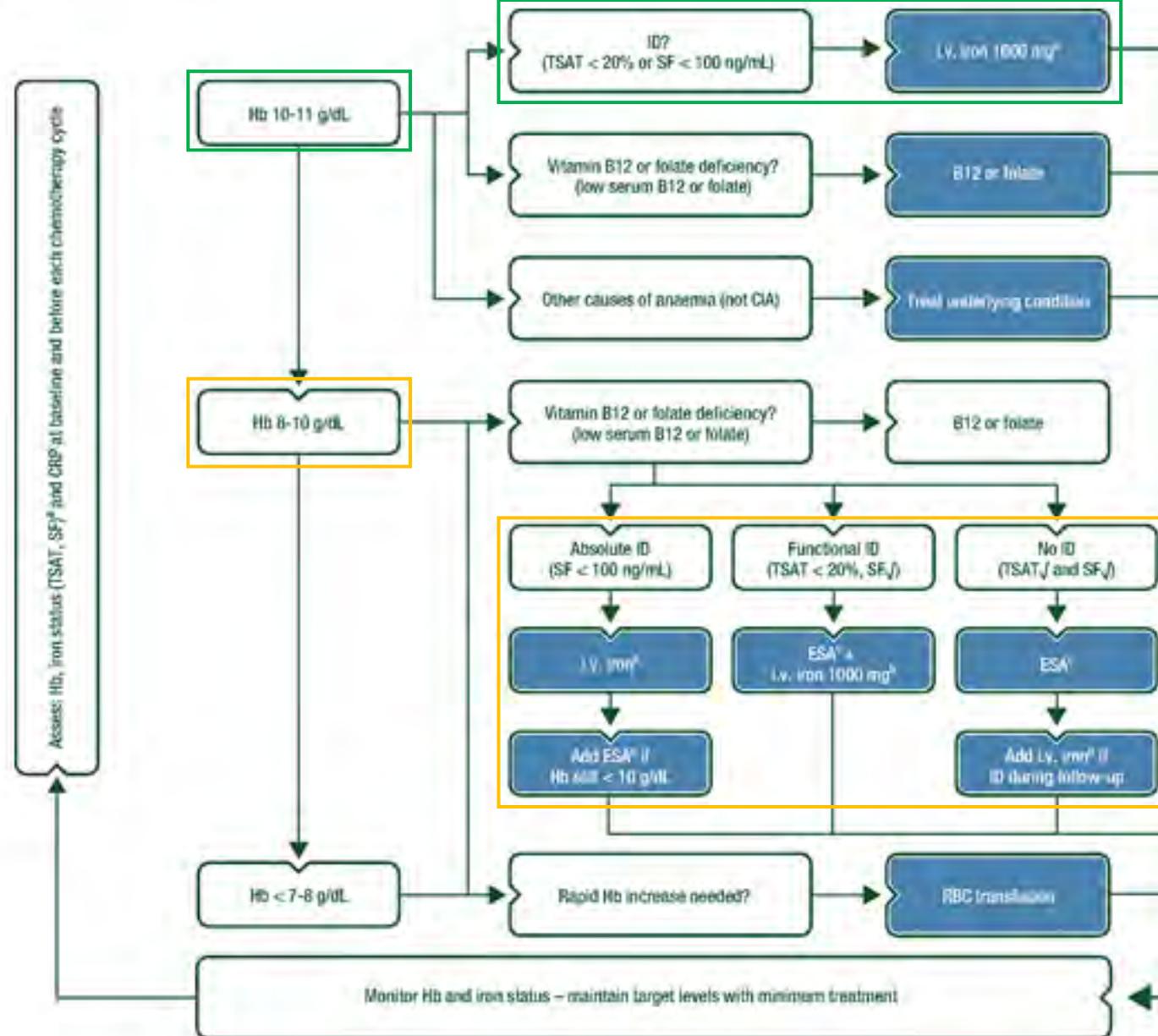
## **≠ Recommandations pour le traitement de l'anémie :**

KDIGO 2012 : essai de traitement par fer si CST ≤ 30% et ferritinémie ≤ 500 µg/L

Recommandations Européennes 2013 : chez les patients ni sous fer ni sous ESA : traitement par fer si CST < 25 % et ferritinémie < 200 µg/L hors dialyse et < 300 µg si hémodialyse

# Les valeurs seuils de la ferritinémie pour le diagnostic d'une carence martiale

Professional association	Year	ID/IDA <sup>a</sup>	Recommended iron deficiency threshold values independent of anemia		
			Serum ferritin ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	TSAT (%)	Additional tests
<b>Inflammatory bowel disease</b>					
Quiescent IBD					
ECCO	2015	ID and IDA	<u>&lt;30</u>	–	–
Portuguese Working Group on IBD	2016	ID and IDA	<30	and <16	CRP assessments
<b><u>Active inflammatory bowel disease</u></b>					
British Society of Gastroenterology	2011	ID and IDA	<50 <sup>d</sup>	–	–
ECCO	2015	ID and IDA	<u>&lt;100</u>	–	–
Portuguese Working Group on IBD	2016	ID and IDA	30–100	and <16	CRP assessments



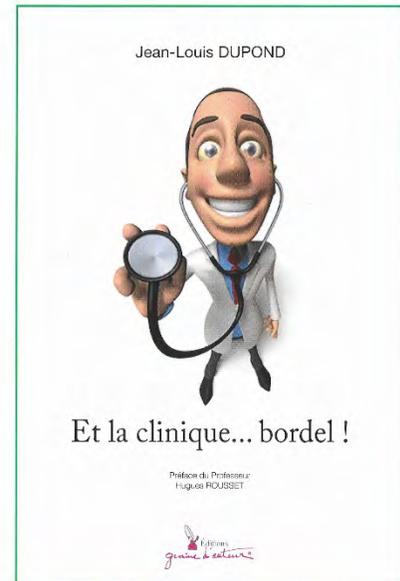
## Gestion de l'anémie induite par la chimiothérapie chez les patients atteints de tumeurs malignes solides ou hématologiques

# Dans les cas difficiles

## 1. Le contexte clinique et le suivi

## 2. Les biomarqueurs

3. S'il persiste un doute sur l'association d'une carence en fer au syndrome inflammatoire : on peut s'aider d'un **test de recharge en fer**, bien que ce test ne soit pas standardisé : ex. 325 mg de sulfate ferreux X 3/j (Fero-grad 500°) soit 315mg/j de fer élément pendant 14 j ou 200 mg de fer-élément/j pendant 3 semaines ; une réponse étant définie par une augmentation de l'Hb > à 1g/dL ; ou fer carboxymaltose IV : 750 mg/semaine x 2 ou un test oral plus court (8 à 10 j) en se basant sur l'augmentation de la réticulose.



# Dans les cas difficiles

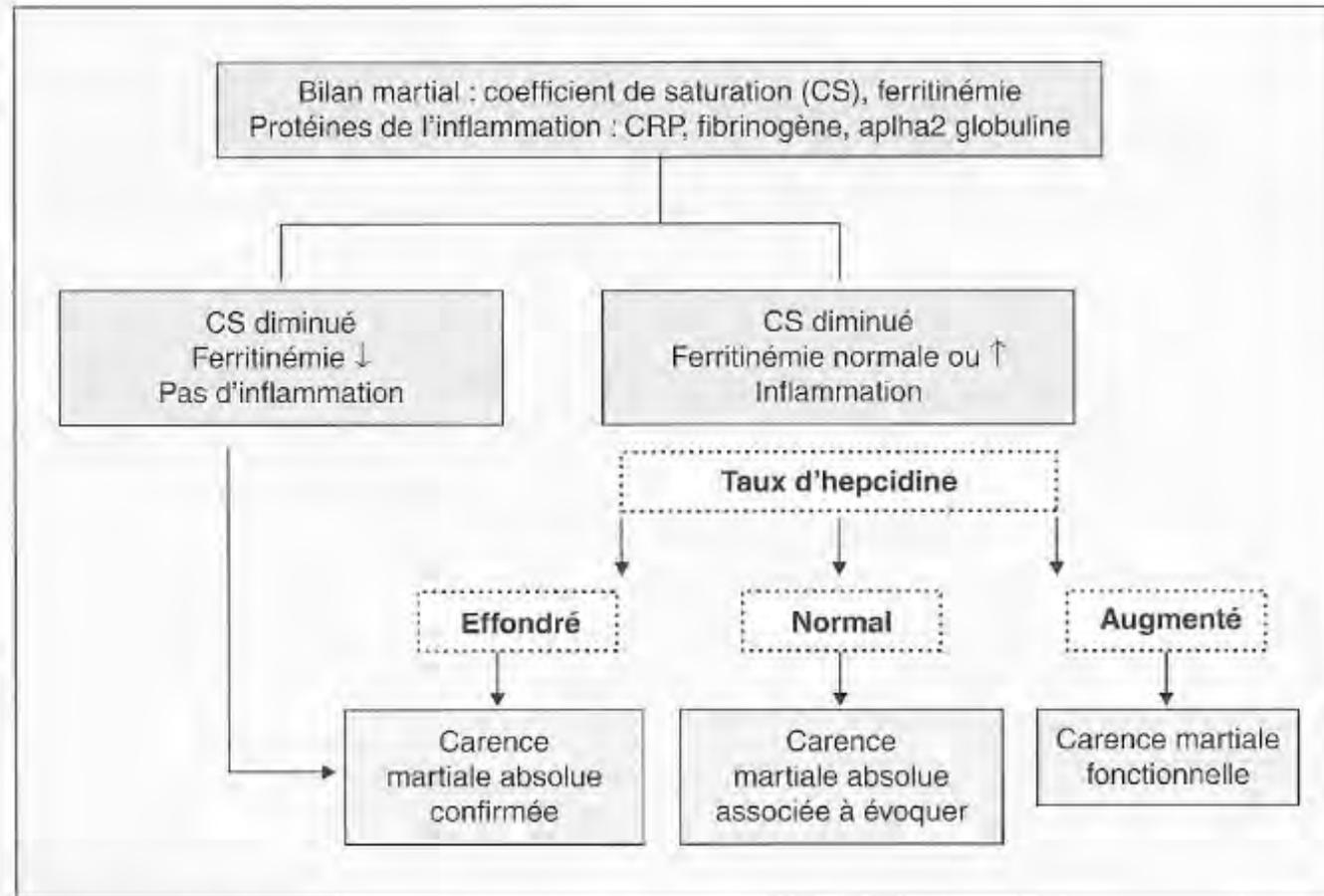
Biomarqueurs	AI	AF	<u>AI + AF</u>
Fer sérique	↓	↓	↓
Transferrine	N ou ↓	↑	↓
CST	↓	↓↓↓	↓↓
B33 Ferritine	N ou ↑	↓	N ou ↓
B60 Récepteur soluble de la transferrine(1)(2)(3)	N ou ↓	↑	<u>N ou ↑... variable (4)</u>
Ratio Rstf/log (ferritine) (2)	< 1	>2	<u>&gt;2</u>

AI : anémie inflammatoire ; AF : anémie ferriprive

- (1) méthodes de mesure non standardisées et peu d'études **chez le sujet âgé** => en pratique dans ces populations, **sa performance supplémentaire est pauvre**
- (2) valeurs normales : variables et overlap
- (3) chez le sujet âgé, la ferritinémie serait en fait plus discriminante que le récepteur pour différencier l'anémie par carence martiale de l'anémie des maladies chroniques (*JOOSTEN E et al. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anemia. Am J Hematol 2002;69:1-6*)
- (4) selon CAMASCHELLA C (*Iron-Deficiency Anemia. N Engl J Med 2015;372:1832-43*)

# Le « secours » pourrait venir du dosage de l'hepcidine

Les dosages de ce paramètre ne sont actuellement pas validés



Démarche diagnostique chez un sujet âgé présentant une anémie non régénérative normocytaire ou microcytaire.

**Table 2** Common diseases associated with iron deficiency anemia in elderly patients

---

Chronic blood loss

Esophagitis and gastritis

Gastric and duodenal ulcer

Esophageal and gastric cancer

Large hiatal hernia

Angiodysplasia

Colonic cancer

Colonic polyps

Hematuria

Uterine bleeding

Drugs (non-steroidal inflammatory drugs, salicylates,  
anticoagulants)

} rôle aggravant et/ou révélateur

Malabsorption

*Helicobacter pylori*

Autoimmune gastritis

Celiac disease

Proton pump inhibitors

---

# L'expérience tirée de la pratique

CAT devant une carence martiale surtout si anémie induite ou favorisée par un traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant ?

Si nécessité de les poursuivre : supplémentation par fer oral ou plutôt par voie IV

On rappelle qu'un concentré de globules rouges n'apporte « que » 200 mg de fer  
=> en pratique un soutien transfusionnel est souvent suivi d'une perfusion IV de fer

# Ces concepts de carence martiale absolue/fonctionnelle sont fondamentaux dans les approches thérapeutiques

CARENCE MARTIALE FONCTIONNELLE = EXCES DE PRODUCTION D'HEPCIDINE = absorption du fer prescrit par voie orale impossible = la seule voie de correction étant alors la voie parentérale

*CACOUB P. La carence martiale : nouvelles approches physiopathologiques et implications thérapeutiques. Editorial. Rev Med Interne 2018;39:381-85*

De plus, les capacités d'absorption digestive du fer semblent plus basses après 65 ans

*SILAY K et al. The status of iron absorption in older patients with iron deficiency anemia. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19:3142-5*

**Table 2. Indication for IV iron therapy**

Condition	Reason
Oral iron intolerance	Persistent gastrointestinal adverse effects
Oral iron refractoriness	Defective absorption: gastrectomy, duodenal bypass, bariatric surgery
	Intestinal disorders (selected cases): IBD, atrophic gastritis, <i>Helicobacter pylori</i> infection, gluten enteropathy
	Genetic forms (IRIDA)
	No Hb improvement after 4 wk of oral therapy
Severe anemia (Hb <7-8 g/dL)	Need for rapid Hb improvement
Second and third trimesters of pregnancy	Need for rapid Hb increase; often intolerance to oral preparations
ESA treatment	More effective than oral iron in CKD
Chronic blood loss difficult to manage with oral iron	Heavy uterine bleeding
	Hereditary disorders of hemostasis
Other	Postoperative anemia of major surgery
	Chronic systolic heart failure

IBD, inflammatory bowel disease.

Emprunté à : CAMASCHELLA C. Iron deficiency. Blood 2019;133(1):30-39



*Je vous remercie de votre attention*

