La carence martiale: nouvelles approches physiopathologiques et implications thérapeutiques

Patrice Cacoub^{1,2,3,4}

¹ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, and Inflammation-Immunopathology-Biotherapy Department (DHU i2B), F-75005, Paris, France

² INSERM, UMR_S 959, F-75013, Paris, France

³ CNRS, FRE3632, F-75005, Paris, France

⁴ AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, F-75013, Paris, France

Correspondance: Pr Patrice Cacoub, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, 83 bd de l'hôpital, F-75013, Paris, France. Tel 0142178027. Fax 0142178033; Email patrice.cacoub@aphp.fr

Texte 2170 mots; 1 Tableau; 1 Figure; 20 références

Mots clés: carence martiale; hepcidine; traitement

Key words: iron deficiency; hepcidine; treatment

La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus fréquente dans le monde, y compris dans les pays industrialisés, notamment mais pas uniquement chez les femmes en âge de procréer. Même si l'anémie ferriprive reste une manifestation importante de cette carence martiale, de nombreuses situations pathologiques ou physiologiques s'accompagnent de carence martiale sans anémie (1). La présence d'une carence martiale est rapportée dans de nombreuses formes de cancer (43 %), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (45 %), maladies rénales chroniques (24 à 85 %), insuffisance cardiaque chronique (43 à 100 %) et de nombreuses autres pathologies chroniques inflammatoires (1,2). Les quelques études de population disponibles rapportent des prévalences de carence martiale entre 5 et 18 %, avec de grandes disparités en fonction des régions du globe, de l'âge et des populations étudiées. Cette grande variabilité est également trouvée pour les prévalences d'anémie ferriprive, entre 13 % et 43 % (3).

Les manifestations cliniques induites par la carence martiale sont extrêmement polymorphes: pâleur cutanéomuqueuse, érythème palmaire, déformations unguéales, fatigue, dyspnée, vertiges, céphalées, tachycardie, alopecie, koïlonychie, glossite atrophique, syndrome des jambes sans repos, dysphagie, diminution des fonctions cognitives, troubles de la concentration... La carence martiale a de nombreuses conséquences négatives sur la qualité de vie, la productivité au travail, la fatigue, la dépression, les fonctions cognitives, et certaines fonctions immunologiques (3,4). Elle est un facteur prédictif de mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque chronique ou des maladies rénales chroniques.

PHYSIOPATHOLOGIE

Physiologiquement, le fer est un composant essentiel de l'hémoglobine dans les érythrocytes et de la myoglobine dans les muscles. C'est un élément indispensable à de nombreuses fonctions cellulaires incluant les processus enzymatiques, la synthèse d'ADN et le métabolisme énergétique mitochondrial.

Le stock martial total d'un adulte se situe entre 3 et 5 g ; les besoins quotidiens nécessaires à la production des érythrocytes et aux fonctions cellulaires de 20 à 25 mg (5). L'équilibre entrée-sortie

est extrêmement précaire: l'alimentation apporte 1 à 2 mg de fer par jour et les pertes martiales quotidiennes (saignements gynécologiques, sueur, desquamation cutanée, excrétion urinaire...) sont du même ordre (1 à 2 mg). L'homéostasie du fer a donc besoin d'autres sources, en particulier liées au recyclage du fer contenu dans les macrophages (après phagocytose des érythrocytes vieillissants). Comme il n'existe pas de système de régulation de l'excrétion du fer, le métabolisme martial n'est régulé que par les apports alimentaires, le degré d'absorption intestinale et le recyclage du fer à partir des zones de stockage de l'organisme (6,7).

Le fer alimentaire est présent sous deux formes, une forme héminique (fer ferreux, Fe^{2+}) retrouvée dans l'hémoglobine et dans l'alimentation carnée, mieux absorbé que le fer ferrique, et un fer non-héminique (fer ferrique, Fe^{3+}) présent dans l'alimentation végétarienne. L'absorption intestinale a lieu au niveau des entérocytes duodénaux et de la partie haute jéjunale, sous forme héminique d'origine animale ou non-héminique d'origine végétale (**Figure 1**). Le calcium, le café et le thé diminuent son absorption (8). Depuis l'entérocyte, le fer est transporté vers la circulation sanguine grâce à un transporteur, la ferroportine, seul transporteur du fer connu à ce jour. Dans la circulation sanguine, le fer se fixe sur la transferrine (protéine de transport). Puis le fer est distribué soit dans les organes cibles pour utilisation directe (fer fonctionnel, 65 % du fer total, moelle hématopoïétique, muscles et nombreux autres systèmes cellulaires et enzymatiques), soit vers une forme de stockage (fer de réserve, 35 % du fer total, sous forme de ferritine dans le foie, la rate et la moelle osseuse). Le recyclage des érythrocytes sénescents libère 25 à 30 mg de fer par jour qui peuvent être stockés sous forme de ferritine dans le macrophage, ou repasser via la circulation sanguine dans le pool de fer fonctionnel. Les pertes de fer sont liées à la desquamation des cellules de la peau, de la muqueuse intestinale, des menstruations chez la femme...

L'ensemble de ce système est régulé par l'hépcidine, petit peptide comportant 25 acides aminés et 4 ponts disulfures, essentiellement produit par le foie, lié à l'alpha2-macroglobuline et l'albumine, et éliminé par voie rénale (8). L'hépcidine, en se liant à la ferroportine, induit l'internalisation de cette dernière et sa dégradation lysosomiale. La production d'hépcidine conduit ainsi à une inactivation de

la ferroportine présente à la surface des entérocytes duodénaux, des macrophages et des hépatocytes, rendant impossible tout export du fer de ces cellules vers le secteur circulant (**Figure 1**). Ceci entraîne une véritable séquestration du fer qui ne devient plus utilisable pour les fonctions principales pré-décrites. Ainsi, un excès d'hepcidine plasmatique entraîne une hyposidérémie et, à l'inverse, une diminution de l'hepcidine plasmatique augmente les concentrations de fer sérique. L'activité de l'hepcidine est up-réglée par la surcharge martiale hépatique, les taux élevés de fer sérique, l'inflammation et l'activité physique ; elle est down-réglée par la carence martiale, l'érythropoïèse, l'hypoxie et de nombreux signaux endocriniens (testostérone, œstrogène, facteurs de croissance).

La carence martiale peut donc relever de deux mécanismes non exclusifs, et qui même s'associent volontiers (3,4). Une carence martiale est absolue quand le stock total de l'organisme est bas (inférieur à 3 grammes, le prototype étant la carence par saignement), alors que la carence martiale est dite fonctionnelle lorsque le stock martial de l'organisme est normal mais que le fer séquestré dans les macrophages et les cellules de Kupffer hépatiques n'est pas disponible pour devenir un fer fonctionnel.

MARQUEURS DIAGNOSTIQUES

De très nombreux tests ont été proposés comme méthode diagnostique de la carence martiale, avec des seuils parfois variables en fonction des populations. Les biomarqueurs étudiés permettent d'analyser les stocks en fer en fonction des compartiments où celui-ci est présent : compartiments cellulaires (taux d'hémoglobine, microcytose, taux de réticulocytes, taux d'érythrocytes hypochromes, contenu en hémoglobine des réticulocytes...), compartiments de stockage (ferritinémie, myélogramme), et compartiment de transport (saturation de la transferrine, récepteur soluble de la transferrine, ratio récepteur soluble de la transferrine/ferritine). En pratique clinique, les marqueurs disponibles les plus performants sont la ferritinémie pour le fer de stockage, le coefficient de saturation de la transferrine pour le fer de transport, et le taux d'hémoglobine pour le fer cellulaire (3,4).

Même s'il y existe de nombreuses discussions et discordances entre les sociétés savantes concernant les seuils optimaux à utiliser pour ces différents biomarqueurs, il apparaît d'après une revue récente de la littérature que des seuils à 100 µg/l pour la ferritinémie et à 20 % pour le coefficient de saturation de la transferrine permettent de définir correctement une carence martiale (4). La formule biologique sera différente en fonction du type de carence: carence martiale absolue (ferritinémie basse, coefficient de saturation de la transferrine bas), carence martiale fonctionnelle (ferritinémie normale ou haute, mais coefficient de saturation de la transferrine bas). Les deux situations peuvent s'associer, par exemple lorsqu'une pathologie néoplasique entraîne des saignements puisqu'il y aura une carence absolue du fait des pertes sanguines et une carence fonctionnelle du fait de l'inflammation.

Ces concepts de carence martiale absolue et carence martiale fonctionnelle sont très importants dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques et l'utilisation raisonnée des biomarqueurs diagnostiques (3,4). Ils sont également fondamentaux dans les approches thérapeutiques. Dans les situations où il y a une carence martiale fonctionnelle, notamment toutes les situations inflammatoires extrêmement fréquentes en pathologie, l'excès de production d'hépcidine bloquera l'activité de la ferroportine, rendant impossible la fonction d'export de ce transporteur du fer cellulaire vers le secteur circulant. On comprend que, dans ces situations inflammatoires, l'absorption du fer prescrit par voie orale via les entérocytes duodénaux ou jéjunaux sera impossible, la seule voie de correction de la carence martiale étant alors la voie parentérale (pour shunter la voie entérocytaire).

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

La stratégie thérapeutique doit intégrer plusieurs paramètres : dépistage et traitement de la cause de la carence martiale, supplémentation martiale pour corriger la carence, éventuellement introduction d'une supplémentation martiale en prophylaxie secondaire pour éviter les récives. Nous n'aborderons pas les stratégies de prévention primaire qui ciblent des populations à haut risque de carence avant qu'elles aient développé une pathologie ou une symptomatologie liée à celle-ci.

L'objectif du traitement est de compenser la carence martiale afin d'avoir suffisamment de fer disponible dans le secteur fonctionnel pour la production d'hémoglobine et d'érythrocytes, de myoglobine, et la participation aux nombreuses fonctions cellulaires enzymatiques. L'ensemble permet d'améliorer la qualité de vie, de faire disparaître les symptômes et d'améliorer le pronostic des patients (9).

Supplémentation martiale par voie orale

Il y a plusieurs formes de fer disponibles (sulfate ferreux, gluconate ferreux et fumarate ferreux), aucune n'ayant démontré une nette supériorité par rapport à l'autre (10). La posologie habituelle quotidienne est de 200 mg, correspondant à 65 mg d'élément fer. L'absorption du fer par voie orale via les entérocytes est saturable. Une dose initiale de fer peut, si elle est trop proche de la suivante, empêcher l'absorption de cette dernière. L'augmentation des posologies est donc inutile puisque, le récepteur étant saturé, il n'y aura pas d'augmentation de l'absorption mais une augmentation des effets secondaires digestifs (liés au fer libre dans la lumière digestive). Le sulfate ferreux doit être pris entre les repas, en évitant des inhibiteurs de l'absorption tels que le calcium, les repas riches en fibres, ainsi que le thé. L'association d'acide ascorbique augmente la biodisponibilité du fer alimentaire, même s'il a été parfois associé à une augmentation des effets secondaires.

Les principaux effets secondaires du fer par voie orale sont un inconfort épigastrique, des nausées, une diarrhée ou une constipation, notés chez 32 à 70 % des patients. La prise du fer oral pendant les repas diminue la fréquence des effets secondaires... mais diminue son absorption d'environ 40 % (9).

Etant donné les doses relativement faibles de fer apportées par voie alimentaire et le caractère saturable du transporteur entérocytaire, le traitement par voie orale doit toujours être prolongé jusqu'à correction des anomalies biologiques (hémoglobinémie, ferritinémie, saturation de la transferrine), et au-delà, en moyenne trois mois après la correction, pour reconstituer les stocks.

En cas de non-réponse après 4 à 6 semaines de traitement, plusieurs éléments doivent être ré-analysés : correction de la (les) cause(s) de la carence martiale, vérification de l'adhérence

notamment par rapport aux effets secondaires, recherche d'une malabsorption (maladie cœliaque, résection intestinale, infection à *Helicobacter pylori*...)(4).

Supplémentation martiale par voie parentérale

La supplémentation par voie parentérale est indiquée en cas de perte sanguine excessive, de malabsorption, d'échec de la voie orale, de besoin de correction rapide, ou de mauvaise tolérance de la supplémentation par voie orale.

De nombreuses formes intraveineuses ont été développées, mais en France ne sont actuellement disponibles que le fer saccharose (VENOFER^R), et le fer carboxymaltose (FERINJECT^R) (11). Le fer isomaltose (MONOVER^R) commercialisé dans quelques pays européens n'est pas encore disponible en France. Ses composés sont constitués d'un noyau central contenant le sel de fer, entouré d'une coque glucidique (saccharose, carboxymaltose ou isomaltose, respectivement. Ce composé après perfusion est métabolisé dans le système réticuloendothélial, puis il permet un relargage progressif du fer contenu dans le complexe vers le secteur plasmatique avec des cinétiques variables en fonction des préparations.

Plusieurs études récentes ont comparé, dans des essais contrôlés randomisés, les bénéfices du fer intraveineux dans le traitement de la carence martiale d'origine diverse (**Tableau 1**). Certains essais avaient comme comparateur le fer oral (12-18), et d'autres le « traitement standard » (19,20). La plupart des essais objectivent la supériorité du fer intraveineux en termes de gain d'hémoglobine, de correction d'anémie, ou de nécessité de transfusion sanguine.

La tolérance des fers prescrits par voie parentérale actuellement disponibles en France est globalement bonne (**Tableau 1**). Avec le fer saccharose, des effets secondaires modérés sont rapportés chez 35 % des patients (douleurs abdominales, nausées, céphalées, diarrhée), alors que les effets secondaires graves à type de réaction anaphylactique ont une incidence beaucoup plus faible (0,03 à 0,04 %). Avec le fer carboxymaltose, dans une méta-analyse évaluant la tolérance, les effets secondaires graves étaient notés chez 3 % des patients, pourcentage non différent de celui du groupe placebo. Les réactions allergiques, potentiellement fatales bien que très rares, ont conduit

l'Agence Européenne de Médecine à conclure que le bénéfice des fers intraveineux était supérieur au risque, à condition que les mesures adéquates soient mises en place pour minimiser le risque. La surveillance sera particulièrement rapprochée chez les patients asthmatiques ou allergiques. En particulier que les perfusions se fassent en secteur hospitalier avec possibilité de mesures de réanimation. Le risque d'augmenter le stress oxydatif et la susceptibilité aux infections a été analysé récemment, avec un risque relatif d'infection sous fer intraveineux versus fer oral ou absence de supplémentation de 1,33 (IC 95 %, 1,10 à 1,64). En revanche, le risque d'accélérer la croissance tumorale ne repose que sur de rares modèles expérimentaux et n'a jamais été retrouvé au cours des études cliniques.

L'avenir est peut-être, comme dans d'autres pathologies plus sévères, à des thérapeutiques ciblées pour le traitement de la carence martiale. La down-régulation de l'hepcidine pourrait éviter la séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial. Plusieurs approches pharmacologiques ont été développées pour contrôler l'expression de l'hepcidine (21) : agent « séquestrant l'hepcidine », inhibiteur de la voie STAT3 ou de la voie BMP/SMAD, inhibiteur de la transduction de l'hepcidine ou stabilisateur de la ferroportine. Un anticorps anti-hepcidine humanisé a démontré son efficacité dans des modèles de souris et de primates, et des phases cliniques précoces chez l'homme sont en cours.

LEGENDES TABLEAU ET FIGURE

Tableau 1 : Principales études contrôlées randomisées comparant les traitements par fer intraveineux versus fer oral ou « traitement standard » dans la prise en charge de la carence martiale.

Figure 1 : Métabolisme du fer et sa régulation

LIENS D'INTERET

- Pr P. Cacoub has received consulting and lecturing fees from Abbvie, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen, Merck Sharp Dohme, Roche, Servier and Vifor.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, Wulf SK, Johns N, Lozano R, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood*. 2014 Jan 30;123(5):615-24.
2. Terrier B, Resche-Rigon M, Andres E, Bonnet F, Hachulla E, Marie I, et al. Prevalence, characteristics and prognostic significance of anemia in daily practice. *QJM*. 2012 Apr;105(4):345-54.
3. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet*. 2016 Feb 27;387(10021):907-16.
4. Peyrin-Biroulet L, Williet N, Cacoub P. Guidelines on the diagnosis and treatment of iron deficiency across indications: a systematic review. *Am J Clin Nutr*. 2015 Dec;102(6):1585-94.
5. Beaumont C, Karim Z. [Iron metabolism: State of the art](#). *Rev Med Interne*. 2013 Jan;34(1):17-25.
6. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance-systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients*. 2013 Aug 2;5(8):3034-61.
7. McDermid JM, Lönnerdal B. Iron. *Adv Nutr* 2012; 3: 532-53
8. Hurrell R, Egli I. Iron bioavailability and dietary reference values. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1461S-1467S
9. Arlet JB, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Iron therapy: Indications, limitations and modality. *Rev Med Interne*. 2013 Jan;34(1):26-31.
10. Cancelo-Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S, Haya-Palazuelos J, Ciria-Recasens M, Manasanch J, et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin*. 2013 Apr;29(4):291-303.
11. Moore RA, Gaskell H, Rose P, Allan J. Meta-analysis of efficacy and safety of intravenous ferric carboxymaltose (Ferinject) from clinical trial reports and published trial data. *BMC Blood Disord*. 2011 Sep 24;11:4.

12. Van Wyck DB, Martens MG, Seid MH, Baker JB, Mangione A. Intravenous ferric carboxymaltose compared with oral iron in the treatment of postpartum anemia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110 (2 Pt 1):267-78.
13. Mc Dougall IC, Strauss WE, McLaughlin J, Li Z, Dellanna F, Hertel J. A randomized comparison of ferumoxytol and iron sucrose for treating iron deficiency anemia in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014 Apr; 9(4):705-12.
14. Breyman C, Milman N, Mezzacasa A, Bernard R, Dudenhausen J; FER-ASAP investigators. Ferric carboxymaltose vs. oral iron in the treatment of pregnant women with iron deficiency anemia: an international, open-label, randomized controlled trial (FER-ASAP). *J Perinat Med.* 2017 May 24;45(4):443-453.
15. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth.* 2014 Sep;113(3):402-9.
16. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Tsantes A, Peyrin-Biroulet L, et al. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016 Jan;95(2):e2308.
17. Reinisch W, Staun M, Tandon RK, Altorjay I, Thillainayagam AV, Gratzner C, et al. A randomized, open-label, non-inferiority study of intravenous iron isomaltoside 1,000 (Monofer) compared with oral iron for treatment of anemia in IBD (PROCEED). *Am J Gastroenterol.* 2013 Dec;108(12):1877-88.
18. Kalra PA, Bhandari S, Saxena S, Agarwal D, Wirtz G, Kletzmayer J, et al. A randomized trial of iron isomaltoside 1000 versus oral iron in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients with anaemia. *Nephrol Dial Transplant.* 2016 Apr;31(4):646-55.

19. Khalafallah AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E, et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol*. 2016 Sep;3(9):e415-25.
20. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, Metra M, Böhm M, Doletsky A, et al; EFFECT-HF Investigators . Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients with Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation*. 2017 Jul 12. [Epub ahead of print]
21. Poli M, Asperti M, Ruzzenenti P, Regoni M, Arosio P. Hepcidin antagonists for potential treatments of disorders with hepcidin excess. *Front Pharmacol*. 2014 Apr 28;5:86.

REGULATION DU METABOLISME DU FER

CYCLE DU FER

Tableau 1 : Principales études contrôlées randomisées comparant les traitements par fer intraveineux versus fer oral ou « traitement standard » dans la prise en charge de la carence martiale

Auteur, année, référence	Indication	Nombre patients	Temps d'analyse	Fer oral ou traitement standard	Fer intraveineux	Efficacité	Tolérance
<i>Fer oral versus fer intraveineux</i>							
Van Wyck, 2007, 11	Anémie post partum	352	S6	Sulfate ferreux	Fer carboxymaltose	Hb > 12 g/dL, 68.6% vs. 90.5% (P<0.001)	SAE, 0% vs. 0%
Reinish, 2013, 16	Anémie des MICI	338	S8	Sulfate ferreux	Fer isomaltose	Hb + 2 g/dL, 61% vs. 67 (P=0.32)	SAE, 4% vs. 3%
Bisbe, 2014, 14	Anémie post chirurgie orthopédique	122	S4	Sulfate ferreux	Fer carboxymaltose	Hb >12 g/dL, 42.3% vs. 23.5% (P=0.04)	SAE, 1.6% vs. 1.6%
Mc Dougall, 2014, 12	Anémie insuffisant rénal	162	S5	Ferumoxytol	Fer saccharose	Hb + 0.7 vs. + 0.8 g/dL, NS	SAE, 9% vs. 7%
Bonovas, 2016, 15	Anémie des MICI	694 (méta-analyse, 5 études)	Variable	Sulfate ferreux (4), fumarate ferreux (1)	Fer saccharose (3), Fer carboxymaltose (1), Fer isomaltose (1)	Hb + 2 g/dL, 52.1% vs. 65.6%, OR 1.57 (1.13-2.18)	SAE, 0.4% vs. 4.2%, OR 4.57 (1.11, 18.8)
Kalra, 2016, 17	Anémie insuffisant rénal	351	S4	Sulfate ferreux	Fer isomaltose	Hb + 0.39 vs. + 0.61 g/dL, (P<0.001)	SAE, 10.3% vs. 105%
Breyman, 2017, 13	Carence martiale de la grossesse	252	S12	Sulfate ferreux	Fer carboxymaltose	Hb >11 g/dL, 70% vs. 84% (P=0.031)	SAE, 15% vs. 11%
<i>Traitement standard versus fer intraveineux</i>							
Khalafallah, 2016, 18	Anémie post-opératoire	201	S4	« Traitement standard »	Fer carboxymaltose	Hb 12.1 vs. 13.0 g/dL (P<0.0001). Transfusions 5% vs. <1% (P=0.035)	SAE, 0% vs. 0%
Van Veldhuisen, 2017, 19	Insuffisance cardiaque	172	S24	« Traitement standard »	Fer carboxymaltose	VO2 max, -1.19 vs. -0.16 (P=0.02)	SAE, décès 4 vs. 0, hospitalisations 21 vs. 37

MICI, maladie inflammatoire chronique intestinale ; S, semaine ; Hb, hémoglobine ; OR, odds ratio ; SAE, effets indésirables graves