

# Mieux dépister la carence martiale pour mieux la traiter, un objectif réaliste

*Better detect iron deficiency to treat it better, a realistic goal*

Katell Peoc'h<sup>1,2,3</sup>

Gaël Nicolas<sup>2</sup>

Patrice Cacoub<sup>4,5,6,7</sup>

<sup>1</sup> Université de Paris, UFR de médecine Xavier Bichat, Centre de recherche sur l'inflammation (CRI), Inserm UMRs 1149, Paris, France

<sup>2</sup> Laboratory of excellence, GR-Ex, Paris, France

<sup>3</sup> Laboratoire de biochimie clinique, Hôpital Beaujon, AP-HP, HUPNVS, Clichy, France

<sup>4</sup> Inflammation-immunopathology-biotherapy department (DHU i2B), UMR 7211, UPMC Université Paris 6, Sorbonne-Université, Paris, France

<sup>5</sup> Inserm, UMR\_S 959, Paris, France

<sup>6</sup> CNRS, FRE3632, Paris, France

<sup>7</sup> Department of internal medicine and clinical immunology, AP-HP, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

La carence en fer est la carence nutritionnelle la plus fréquente dans le monde, avec probablement plus de 2 milliards de personnes atteintes [1, 2]. Cette carence est définie par la présence d'un stock en fer insuffisant pour répondre aux besoins de l'organisme. Elle peut exister avec ou sans anémie microcytaire, cette dernière étant généralement associée à une carence plus importante. Le fer est essentiel à de nombreuses fonctions biologiques, notamment la respiration cellulaire, la production d'énergie, la synthèse d'ADN, la synthèse de l'hème dans les cellules érythroïdes et la prolifération cellulaire [3, 4]. La carence en fer est associée à la fatigue, l'altération de la qualité de vie, une baisse de la productivité et un retard de croissance et de développement chez les enfants. Elle est également associée à une mortalité plus importante dans certaines pathologies chroniques, dont l'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale [5-7]. La présence d'une carence martiale chez des patients devant subir une chirurgie cardiaque multiplie par

3,5 le risque de mortalité à 90 jours, indépendamment de la présence d'une anémie [8].

Il existe deux types de carence en fer, absolue ou fonctionnelle. La carence absolue en fer est définie comme une diminution du stock en fer dans l'organisme. Elle peut être liée à un apport insuffisant en fer (dénutrition, malabsorption, grossesses rapprochées, jeunes enfants...) ou à une perte de sang chronique (principalement gynécologique ou digestive). La carence en fer absolue est biologiquement définie par une faible concentration sérique de ferritine et un faible coefficient de saturation de la transferrine (CST). La carence fonctionnelle en fer est quant à elle liée à un défaut de transport du fer depuis ses zones de stockage (foie, muscle, macrophages...) par rétention excessive. Elle est principalement liée à un état inflammatoire persistant qui entraîne une augmentation inappropriée de la concentration d'hepcidine, l'hormone hyposidéremiante systémique. Dans la carence fonctionnelle en fer, la concentration sérique de ferritine est normale voire anormalement élevée, car c'est une protéine positive de l'inflammation, alors que le CST est en général inférieur à 20 %.

**Correspondance** : P. Cacoub  
<patrice.cacoub@aphp.fr>

Nous avons réalisé un état des lieux de l'utilisation des marqueurs biologiques de la carence martiale en France [9]. Une étude longitudinale rétrospective sur une très grande cohorte de patients recevant un traitement par fer a été menée en utilisant les bases de données de couverture des soins de santé entre janvier 2006 et décembre 2015 en France. Les 96 724 patients inclus dans cette analyse avaient reçu en moyenne 4,9 administrations de fer par patient, correspondant à 1,7 épisode de traitement. Dans seulement un tiers des épisodes de traitement (34,6 %), les patients avaient bénéficié d'un bilan martial incluant ferritine ou CST avant traitement. Les chiffres étaient encore plus inquiétants pour les bilans martiaux faits en post-traitement (15,5 %), ou avant et après traitement (7,3 %). Le suivi de l'efficacité du traitement de la carence en fer par ses marqueurs spécifiques (ferritine et CST) était plus fréquent chez les patients souffrant de maladies inflammatoires chroniques que chez ceux sans affection chronique sous-jacente (de 22,6 % à 41,0 % contre 3,1 % ;  $p < 0,0001$ ). La ferritine sérique avait été mesurée 30 fois plus fréquemment que le CST. L'utilisation des deux marqueurs a augmenté régulièrement pendant la période d'étude, bien qu'elle reste faible. Malgré les recommandations, dans une étude de vraie vie en France, les évaluations biologiques de la carence en fer sont donc rarement prescrites et/ou réalisées dans le cadre d'une évaluation avant ou après traitement, bien que plus fréquemment réalisées chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques. Ces données nous semblent refléter de mauvaises pratiques pour au moins deux raisons. D'une part, il n'est pas logique de traiter une carence sans précisément quantifier le niveau de cette carence avant et suivre sa correction après un traitement. D'autre part, il est crucial de déterminer précisément l'étiologie et le mécanisme de la carence en fer car les traitements diffèrent selon qu'elle est liée à une carence absolue (possibilité de fer oral ou intraveineux) ou à un contexte inflammatoire (seul le fer intraveineux pourra être utilisé) [10].

Nous avons également fait un état des lieux de l'intérêt du CST comparativement à la ferritine dans le diagnostic de la carence martiale. En effet, la dernière recommandation de la Haute autorité de Santé de 2011 avait présenté la ferritine comme marqueur de première intention de la carence martiale, tout en préconisant la réalisation du CST en cas d'inflammation [11]. Nous avons effectué une revue systématique de la littérature qui nous a permis d'identifier 41 publications pertinentes traitant de l'utilisation du CST et de la ferritine pour le diagnostic de la carence martiale dans différentes populations, avec ou sans inflammation. Cette analyse de la littérature montre l'intérêt d'utiliser le CST en plus ou à la place de la ferritine dans le diagnostic de carence en fer, et même en première ligne dans les pathologies inflammatoires chroniques [12]. Historiquement, le

CST était la technique de diagnostic la plus utilisée, avant que les méthodes de quantification des concentrations de ferritine sérique ne soient établies [13]. La mesure du CST semble pourtant mieux refléter la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse médullaire que la concentration circulante de ferritine. Chez les patients souffrant de pathologies inflammatoires chroniques, le CST semble le plus pertinent même si certains évoquent le problème posé par les variations nyctémérales de fer dont la mesure est incluse dans le calcul du CST. En utilisant le myélogramme avec coloration de Perls comme technique de référence, il a été récemment montré chez les patients insuffisants cardiaques que le CST était l'examen le plus performant pour l'identification d'une carence martiale (seuil  $< 20\%$ ), contrairement à la valeur de la ferritinémie dont l'utilité diagnostique était remise en question [14].

Un des problèmes posés par le dosage de la ferritine sérique est l'importante variabilité inter technique observée. La ferritine est une protéine glycosylée, qui existe sous deux isoformes (H pour *heavy* et L pour *light*) présentes en quantité variable, ce qui entraîne une variabilité de mesure en fonction des anticorps utilisés. Par ailleurs, l'importance de l'intervalle des valeurs de références couramment observée pour la ferritine suggère que de nouvelles études sur ces valeurs de références seraient utiles. L'association des deux marqueurs, ferritine et CST, permet une augmentation des performances diagnostiques respectives de ceux-ci [5, 15]. L'analyse de la littérature permet également de mettre en avant pour la ferritine les différents seuils décisionnels préconisés, qui varient en l'absence d'inflammation entre 10 et 30  $\mu\text{g/L}$ , et qui peuvent varier selon les sexes sans forcé-

### Points clés

- Le diagnostic biologique de carence martiale doit être réalisé avant toute mise en place d'un traitement correctif, notamment pour évaluer l'efficacité du traitement à son issue, et le réadapter si besoin.
- Le dosage isolé de fer dans le sang n'est pas informatif, du fait notamment d'une importante variabilité au cours du nyctémère, et ne doit pas être prescrit.
- Le diagnostic de carence martiale doit être fait par le dosage de la ferritine et/ou le coefficient de saturation de la transferrine. Tout contexte inflammatoire peut modifier la valeur de la ferritine ; il convient en cas de maladie chronique inflammatoire de choisir pour évaluer le statut martial la mesure du coefficient de saturation de la transferrine, qui implique un dosage de fer et un dosage de transferrine.
- Le bilan martial chez les patients atteints de Covid 19 ne peut se fonder sur le dosage de la ferritine, en raison d'une élévation associée à la maladie.

ment intégrer l'âge de la ménopause (qui rend comparable les valeurs chez l'homme et la femme). S'il est recommandé d'augmenter significativement les seuils diagnostiques en cas d'inflammation, la définition objective de cette inflammation n'est pas forcément mentionnée. Pour le CST, la situation est plus simple car deux seuils assez proches sont mentionnés, < 16 % ou < 20 %.

La carence martiale est facteur de mauvais pronostic et est associée à une mortalité accrue dans certaines pathologies chroniques. Ces différents travaux illustrent la nécessité de mieux la diagnostiquer en pratique courante, afin de mieux la traiter et de mieux monitorer le traitement. Ils soulignent aussi les travaux qui restent à conduire autour de ce bilan très couramment prescrit.

**Liens d'intérêts :** P. Cacoub : Abbvie, Alnylam, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Gilead, GlaxoSmithKline, Innotech, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Servier, Vifor. K. Peoc'h : Fresenius, Kabi, Masimo, Octapharma, Werfen, Vifor, Siemens Healthineers, Abbott, Brahms, Diasorin, MSD, Fujirebio. G. Nicolas déclare ne pas avoir de lien d'intérêts en rapport avec cet article.

## Références

- World Health Organisation. Carences en micronutriments. Disponible sur <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/fr/>.
- Camaschella C. Iron deficiency. *Blood* 2019 ; 133 : 30-9.
- Daher R, Karim Z. Iron metabolism: state of the art. *Transfus Clin Biol* 2017 ; 24 : 115-9.
- Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, *et al.* The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002 ; 110 : 1037-44.
- Cohen-Solal A, Leclercq C, Mebazaa A, De Groote P, Damy T, Isnard R, *et al.* Diagnosis and treatment of iron deficiency in patients with heart failure: expert position paper from French cardiologists. *Arch Cardiovasc Dis* 2014 ; 107 : 563-71.
- Moliner P, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Farre N, Rozentryt P, Enjuanes C, *et al.* Clinical correlates and prognostic impact of impaired iron storage versus impaired iron transport in an international cohort of 1821 patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2017 ; 243 : 360-6.
- Klip IT, Comin-Colet J, Voors AA, Ponikowski P, Enjuanes C, Banasiak W, *et al.* Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis. *Am Heart J* 2013 ; 165 : 575-82.
- Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V, *et al.* Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth* 2020 ; 124 : 25-34.
- Cacoub P, Nicolas G, Peoc'h K. Iron deficiency markers in patients undergoing iron replacement therapy: a 9-year retrospective real-world evidence study using healthcare databases. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 14983.
- Cacoub P. Iron deficiency: recent pathophysiological approach and treatment consequences. *Rev Med Interne* 2018 ; 39 : 381-5.
- Haute autorité de santé. Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. Rapport d'évaluation. Mars 2011. Disponible sur [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf).
- Cacoub P, Vandewalle C, Peoc'h K. Using transferrin saturation as a diagnostic criterion for iron deficiency: a systematic review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2019 ; 56 : 526-32.
- Jacobs A, Miller F, Worwood M, Beamish MR, Wardrop CA. Ferritin in the serum of normal subjects and patients with iron deficiency and iron overload. *Br Med J* 1972 ; 4 : 206-8.
- Grote Beverborg N, Klip IT, Meijers WC, Voors AA, Vegter EL, van der Wal HH, *et al.* Definition of iron deficiency based on the gold standard of bone marrow iron staining in heart failure patients. *Circ Heart Fail* 2018 ; 11 : e004519.
- Mazza J, Barr RM, McDonald JW, Valberg LS. Usefulness of the serum ferritin concentration in the detection of iron deficiency in a general hospital. *Can Med Assoc J* 1978 ; 119 : 884-6.