

La carence martiale : comment interpréter un bilan martial en intégrant les approches physiopathologiques ?*

Iron deficiency: diagnostic methods based on a pathophysiological approach

Patrice Cacoub⁽¹⁾⁽²⁾

¹ Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, UMR 7211, Département Hospitalo-Universitaire I2B, F-75005, Paris, France

² Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Service de médecine interne et immunologie clinique, 83 boulevard de l'hôpital, 75013 Paris, France

e-mail : <patrice.cacoub@aphp.fr>

Résumé

De nombreux tests ont été proposés comme méthode diagnostique de la carence martiale, avec des seuils parfois variables en fonction des populations. L'état des stocks en fer intracellulaire est analysé par le taux d'hémoglobine, la microcytose, le taux de réticulocytes, le taux d'érythrocytes hypochromes, et le contenu en hémoglobine des réticulocytes. Le fer de stockage est analysé via la ferritinémie, voire le myélogramme. Le fer de transport peut être analysé par le coefficient de saturation de la transferrine, le taux des récepteurs solubles de la transferrine, et le ratio récepteur soluble de la transferrine/ferritine. 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, coefficient de saturation de la transferrine bas), voire carence mixte (par exemple, carence absolue du fait des pertes sanguines et carence fonctionnelle du fait de l'inflammation). Après supplémentation martiale (orale ou parentérale), les biomarqueurs sont également utiles pour apprécier l'efficacité des traitements. La cinétique de correction des anomalies du bilan martial est la suivante : coefficient de saturation de la transferrine, taux d'hémoglobine, taux de ferritinémie, et enfin microcytose.

■ **Mots clés** : carence martiale, carence martiale fonctionnelle, hepcidine

Abstract

Numerous tests have been proposed as a diagnostic method for iron deficiency, with sometimes variable thresholds depending on the populations. Biomarkers are used to analyze the state of iron stocks according to the compartments where it is present. The state of intracellular iron stores is analyzed by hemoglobin levels, microcytosis, reticulocyte levels, hypochromic erythrocyte levels, and reticulocyte hemoglobin content. The iron storage compartments are analyzed via ferritin levels and myelogram data. The transport iron can be analyzed by the transferrin saturation, the soluble transferrin receptor level, and the transferrin/ferritin soluble receptor ratio. The biological formula will be different depending on the type of deficiency: absolute iron deficiency (low ferritin, low transferrin saturation factor), functional iron deficiency (normal or high ferritin, but low transferrin saturation), or even mixed deficiency (for example, absolute deficiency due to blood loss and functional deficiency due to

* Cet article est issu du symposium *La carence martiale, au-delà de l'anémie*, qui a eu lieu le 24 mars 2018 à l'occasion des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. Cet événement était organisé par John Libbey Eurotext avec le soutien institutionnel du laboratoire Vifor Pharma.

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : P. Cacoub

Pour citer cet article : Cacoub P. La carence martiale : comment interpréter un bilan martial en intégrant les approches physiopathologiques ? *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 387-390. doi : 10.1684/hpg.2018.1603

inflammation). After martial supplementation (oral or parenteral), the markers described above will also be useful to confirm (or deny) the effectiveness of treatments. The kinetics of correction of abnormalities is as follows: transferrin saturation factor, hemoglobin level, ferritin level, and finally microcytosis.

■ **Key words:** iron deficiency, functional iron deficiency, hepcidine, treatment

La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus fréquente dans le monde, y compris dans les pays industrialisés. L'anémie ferriprive est une manifestation importante de cette carence martiale. De nombreuses situations pathologiques s'accompagnent de carence martiale sans anémie [1], notamment dans de nombreuses formes de cancer (43 %), maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (45 %), maladies rénales chroniques (24 à 85 %), insuffisances cardiaques chroniques (43 à 100 %) et autres maladies chroniques inflammatoires systémiques [1, 2].

“ **La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus fréquente dans le monde, y compris dans les pays industrialisés** ”

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 même certaines fonctions immunologiques [3, 4]. Elle est un facteur prédictif de mortalité au cours de l'insuffisance cardiaque chronique ou des maladies rénales chroniques. Afin d'appréhender au mieux les marqueurs diagnostiques de la carence martiale, il est essentiel d'en comprendre les mécanismes physiopathologiques.

Mécanismes physiopathologiques de la carence martiale

Le fer est un composant essentiel de l'hémoglobine dans les érythrocytes et de la myoglobine dans les muscles, indispensable à de nombreuses fonctions cellulaires (processus enzymatiques, synthèse d'ADN et métabolisme

énergétique mitochondrial). L'équilibre entrée-sortie est extrêmement précaire. L'alimentation apporte 1 à 2 mg de fer par jour. Les pertes martiales quotidiennes (saignements gynécologiques, sueur, desquamation cutanée, excrétion urinaire...) sont de 1 à 2 mg.

“ **Le fer est un composant essentiel de l'hémoglobine dans les érythrocytes et de la myoglobine dans les muscles, indispensable à de nombreuses fonctions cellulaires (processus enzymatiques, synthèse d'ADN et métabolisme énergétique mitochondrial)** ”

Le corps humain a donc besoin d'autres sources de fer pour maintenir l'homéostasie. Ces autres apports en fer proviennent notamment du recyclage du fer contenu dans les macrophages (après phagocytose des érythrocytes vieillissants) ou dans le foie. Il n'existe pas de système de régulation de l'excrétion du fer ; le métabolisme martial n'est donc 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 [5, 6].

Le fer alimentaire est présent sous deux formes. La forme héminique (fer ferreux, Fe^{2+}) est présente dans l'alimentation carnée et mieux absorbée que le fer ferrique. Le fer non-héminique (fer ferrique, Fe^{3+}) est présent dans l'alimentation végétarienne. L'absorption intestinale se fait par les entérocytes duodénaux et de la partie haute jéjunale, sous forme héminique d'origine animale ou non-héminique d'origine végétale. Le calcium, le café et le thé diminuent l'absorption du fer [7]. Depuis l'entérocyte, le fer est transporté vers la circulation sanguine grâce à un transporteur, la ferroportine, seul transporteur du fer connu. Dans la circulation sanguine, le fer est fixé sur sa protéine de transport, la transferrine. Puis le fer est distribué, soit dans les organes cibles pour utilisation directe (fer fonctionnel, 65 % du fer total, dans la moelle hématopoïétique, les muscles et de nombreux autres systèmes cellulaires et enzymatiques), soit pour être stocké (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 (ferritine dans les macrophages), 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'hepcidine, petit peptide essentiellement produit par le foie, et éliminé par voie rénale [7]. L'hepcidine, en se liant à la ferroportine, induit l'internalisation de cette dernière et sa dégradation lysosomiale. La production d'hepcidine 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. Un excès d'hepcidine plasmatique entraîne une hyposidérémie et, à l'inverse, une diminution de l'hepcidine plasmatique augmente les taux de fer sérique. L'activité de l'hepcidine est up-régulée par la surcharge martiale hépatique, les taux élevés de fer sérique, l'inflammation et l'activité physique ; elle est down-régulée 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 souvent [3, 4] : une carence martiale absolue quand le stock total de l'organisme est bas (inférieur à 3 grammes, le prototype étant la carence par saignement), ou une carence martiale 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.

“ La carence martiale peut relever de deux mécanismes non exclusifs : a) une carence martiale absolue quand le stock total de l'organisme est bas ou b) une carence martiale 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 ”

Marqueurs diagnostiques de la carence martiale

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 permettent d'analyser l'état des stocks en fer en fonction des compartiments où celui-ci est présent. Ainsi, l'état des

stocks en fer intracellulaires est analysé par le taux d'hémoglobine, la microcytose, le taux de réticulocytes, le taux d'érythrocytes hypochromes, le contenu en hémoglobine des réticulocytes. . . Les compartiments de stockage du fer sont analysés via les taux de ferritinémie et les données du myélogramme. Enfin, le compartiment de transport peut être analysé par le coefficient de saturation de la transferrine, le taux des récepteurs solubles de la transferrine, et le 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].

“ 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 intracellulaire ”

Il existe de nombreuses discordances entre les sociétés savantes concernant les seuils optimaux à utiliser pour ces biomarqueurs. D'après une revue récente, des seuils de 100 µg/L pour la ferritinémie et 20 % pour le coefficient de saturation de la transferrine permettent de définir correctement une carence martiale. 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.

Implications thérapeutiques

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'hepcidine bloquera l'activité de la ferroportine, rendant impossible le transporteur du fer intracellulaire vers le secteur circulant. Dans ces situations inflammatoires, l'absorption du fer prescrit

Take home messages

- La carence martiale est la carence nutritionnelle la plus fréquente dans le monde, y compris dans les pays industrialisés.
- La carence martiale est absolue quand le stock martial total de l'organisme est bas.
- La carence martiale est fonctionnelle lorsque le stock martial de l'organisme est normal mais que le fer est séquestré dans les macrophages et les cellules de Kupffer hépatiques.
- En pratique clinique, les biomarqueurs les plus performants pour l'évaluation de la quantité de fer dans chaque compartiment 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 intracellulaire.
- Après supplémentation martiale, la cinétique de correction des anomalies du bilan martial est la suivante : le coefficient de saturation de la transferrine (8 à 10 jours), puis le taux d'hémoglobine (15 à 20 jours), le taux de ferritinémie (20 à 30 jours), et enfin la microcytose (au-delà de 30 jours).

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).

Après supplémentation martiale (orale ou parentérale), les marqueurs décrits ci-dessus seront également utiles pour confirmer (ou infirmer) l'efficacité des traitements. Il faut garder en mémoire que la cinétique de correction des anomalies du bilan martial est la suivante : le coefficient de

saturation de la transferrine (8 à 10 jours), puis le taux d'hémoglobine (15 à 20 jours), le taux de ferritinémie (20 à 30 jours), et enfin la microcytose (au-delà de 30 jours).

“ La cinétique de correction des anomalies du bilan martial est la suivante : le coefficient de saturation de la transferrine (8 à 10 jours), puis le taux d'hémoglobine (15 à 20 jours), le taux de ferritinémie (20 à 30 jours), et enfin la microcytose (au-delà de 30 jours) ”

Soutien : cet article est issu d'un symposium organisé par John Libbey Eurotext avec le soutien institutionnel du laboratoire Vifor Pharma.

Liens d'intérêts : le Pr P. Cacoub a reçu des honoraires de consultant et de conférencier des laboratoires suivants : Abbvie, Astra Zeneca, Bristol-Myers Squibb, Gilead, Glaxo Smith Kline, Janssen, Merck Sharp Dohme, Roche, Servier et Vifor. ■

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, *et al.* A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood* 2014 ; 123 (5) : 615-24.
2. Terrier B, Resche-Rigon M, Andres E, *et al.* Prevalence, characteristics and prognostic significance of anemia in daily practice. *QJM* 2012 ; 105 (4) : 345-54.
3. Lopez A, Cacoub P, Macdougall IC, Peyrin-Biroulet L. Iron deficiency anaemia. *Lancet* 2016 ; 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 ; 102 (6) : 1585-94. .
5. Beaumont C, Karim Z. Iron metabolism : State of the art. *Rev Med Interne* 2013 ; 34 (1) : 17-25.
6. Steinbicker AU, Muckenthaler MU. Out of balance-systemic iron homeostasis in iron-related disorders. *Nutrients* 2013 ; 5 (8) : 3034-61.
7. McDermid JM, Lönnerdal B. Iron. *Adv Nutr* 2012 ; 3 : 532-53.