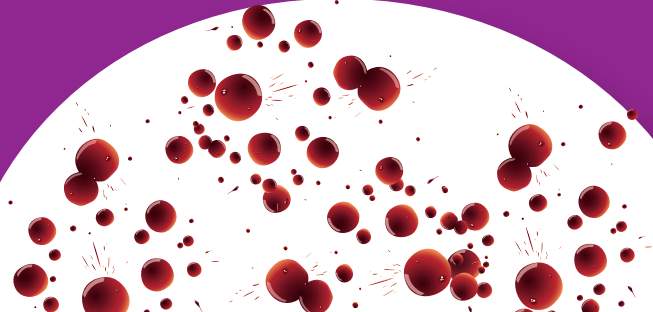




Iron Deficiency Working Group MOROCCO

La CARENCE MARTIALE en **10** Questions

EDITION 2020



Dépôt Légal : 2020MO2617

ISBN : 978-9920-39-731-5



Comité scientifique

A. AOURARH
M. BENGHANEM
K. DOGHMI
M. ELABKARI
G. ELADIB
H. EL KABLI
L. ESSAADOUNI
K. KRATI
A. MADANI
K. SERRAJ
Z. TAZI MEZALEK

Sommaire

- 1 - Quelles sont les principales données épidémiologiques de la carence martiale ?
- 2 - Quel est le métabolisme simplifié du fer ?
- 3 - Quels sont les symptômes et signes cliniques d'une carence martiale ?
- 4 - Quels sont les types/mécanismes des carences martiales ?
 - A - Les déficits quantitatifs ou carence martiale absolue
 - B - Les déficits fonctionnels ou carence martiale fonctionnelle
- 5 - Quels sont les examens biologiques utiles pour le diagnostic des carences martiales ?
- 6 - Quel bilan étiologique réaliser en cas de carence martiale ?
- 7 - Comment conduire un traitement oral de la carence martiale ?
- 8 - Quelle place du traitement par fer injectable dans la carence martiale ?
- 9 - Quelle est place de la transfusion de culots globulaires ?
- 10 - Quel est le traitement optimal de la carence martiale en situations particulières ?
 - A - La carence martiale de la femme enceinte et du post-partum
 - B - La carence martiale chez le sujet âgé
 - C - La carence martiale en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin
 - D - La carence martiale chez l'insuffisant cardiaque
 - E - La carence martiale chez le sujet cancéreux
 - F - La carence martiale de l'insuffisant rénal

Tableau 1 : Définition de l'anémie et des besoins en fer en fonction du terrain

Age - Terrain	Définition anémie Hémoglobine (g/dL)	Besoins quotidiens en Fer (mg)
< 5 ans	< 11	1-3
5-12 ans	< 11.5	2-3
Homme adulte	< 13	1
Femme adulte jeune	< 12	2-3
Femme enceinte T1-T2	< 11	3-4
Femme enceinte T3	< 10.5	3-4
Femme ménopausée	< 12	1
Age ≥ 65 ans	< 12	1

T : trimestre

La carence en fer est le déficit nutritionnel le plus répandu dans le monde. C'est un problème de santé publique d'actualité et pas uniquement dans les pays en voie de développement. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), 40 % de la population mondiale est anémique et la carence martiale représenterait la moitié de ces anémies.

L'OMS* a également identifié la carence en fer sans anémie comme un problème de santé fréquent y compris dans les pays développés. Sa prévalence estimée est 2 fois plus importante que celle d'une anémie par carence martiale, elle est souvent sous diagnostiquée.

La prévalence de la carence martiale diffère considérablement selon l'âge, le sexe, et l'appartenance géographique. Certaines catégories de la population comme les enfants et les femmes enceintes, sont plus particulièrement exposées, reflétant certes l'augmentation des besoins en fer durant différentes périodes de la vie, mais également les insuffisances d'apport nutritionnel (**tableau 1**).

Une enquête réalisée au Maroc en 2000** par le ministère de la santé montre que la carence martiale touche 28% de l'ensemble de la population, 37% des enfants en âge scolaire et 35% des femmes en âge de procréer.

A côté de la carence d'apport, deux autres mécanismes de carence martiale sont à prendre en considération, les saignements répétés d'une part et l'inflammation chronique d'autre part. Ces étiologies sont importantes à rechercher car elles relèvent très souvent de traitements spécifiques autres que la supplémentation en fer.

Des données récentes sur le métabolisme du fer et sa régulation permettent une meilleure compréhension de la carence martiale associée à certaines pathologies chroniques, et ainsi une meilleure approche thérapeutique.

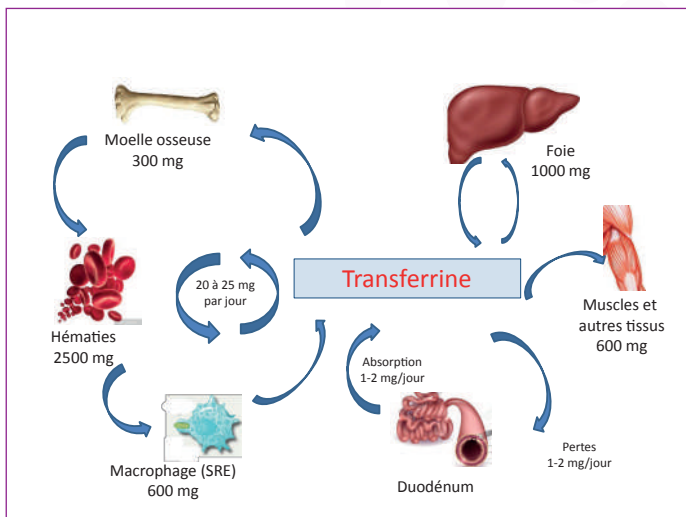
Un groupe de travail marocain multidisciplinaire a été créé et a élaboré ce guide pratique afin de rappeler les critères cliniques et biologiques de la carence en fer ainsi que d'en homogénéiser les pratiques diagnostiques et thérapeutiques des carences martiales.

Ce guide détaillera également la prise en charge de la carence martiale dans des situations cliniques particulières.

* De Benoist et al. World Health Organization, 2008

** Ministère de la Santé. Enquête nationale sur la carence en fer, l'utilisation du sel iode et la supplémentation par la vitamine A. Maroc (2001).

Figure 1: Cycle et métabolisme du fer dans l'organisme



SRE : système réticulo-endothélial

Le fer, bien que présent en très faible quantité dans l'organisme (4 grammes), est un oligoélément qui joue un rôle essentiel dans de nombreux processus métaboliques tels que le transport d'oxygène aux tissus, le transport des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale, la constitution de l'hémoglobine et de la myoglobine (réserve musculaire en oxygène) et la synthèse de l'ADN.

Le tube digestif, par le biais de la régulation des entrées alimentaires occupe une place centrale dans le métabolisme du fer. En effet, comme il n'existe pas de système d'exportation du fer, la régulation des entrées par l'absorption digestive joue un rôle central.

L'identification de nouvelles molécules impliquées dans le métabolisme du fer notamment la ferroportine et l'hepcidine, permet une meilleure compréhension des mécanismes d'absorption du fer ainsi que des conséquences moléculaires et cellulaires de la carence.

Les apports alimentaires moyens de fer sont de 15 à 20 mg/jour (alimentation équilibrée) ; seuls 10 % de ce fer sont absorbés par la muqueuse intestinale.

Le fer alimentaire se présente sous 2 formes :

- le fer héminique (fer ferreux, Fe²⁺) présent uniquement dans les aliments d'origine animale; sa biodisponibilité est d'environ 25 % et n'est pas influencée par les autres constituants du repas,
- le fer non héminique qui existe dans certains aliments d'origine animale et d'origine végétale et qui se présente principalement sous forme ferrique (Fe³⁺) nécessitant une réduction (Fe²⁺) avant d'être absorbé par la muqueuse digestive.

L'absorption du fer est facilitée par les sécrétions intestinales, biliaires et pancréatiques. Elle se fait au niveau du duodénum et du jéjunum proximal. La quantité quotidienne de fer absorbé est de 1 à 2 mg. Une quantité équivalente est perdue quotidiennement par la desquamation des cellules intestinales.

La figure 1 résume les échanges de fer entre différents organes et la répartition des quantités de fer par compartiment (stockage, apport et circulant).

La ferritine est la principale protéine de stockage du fer. Elle est synthétisée par le foie et les macrophages. Le taux de ferritine sérique est le meilleur indicateur des réserves de fer de l'organisme en l'absence d'inflammation ou de pathologie hépatique évolutive. Dans l'organisme le fer est stocké essentiellement dans le foie, la moelle osseuse et la rate.

Figure 2: Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer

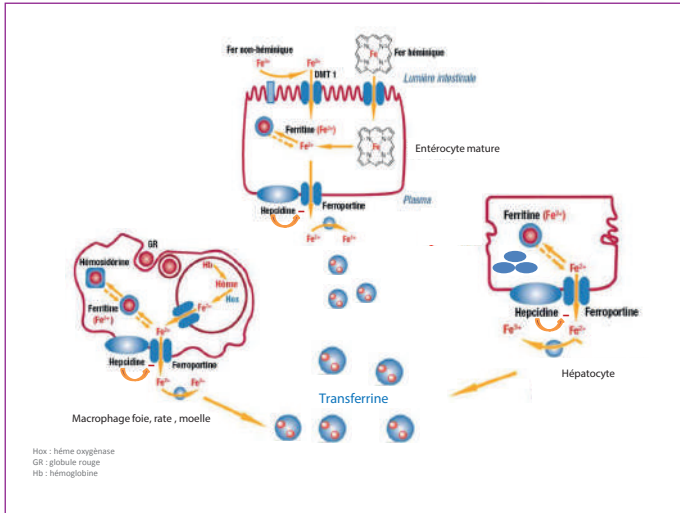
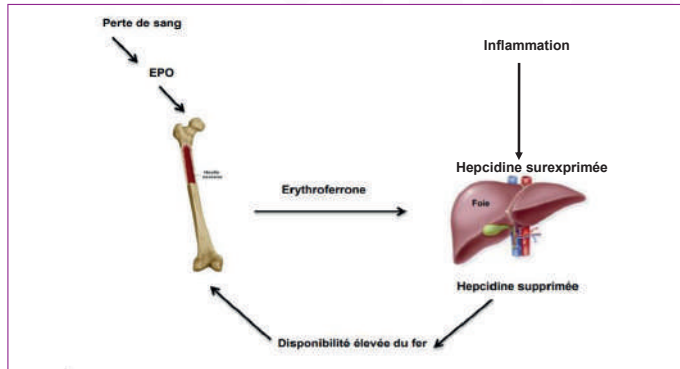


Figure 3 : Rôle de l'érythroferone dans le métabolisme du fer



EPO : érythropoïétine

La **ferroportine** est le seul "exportateur" cellulaire de fer connu à ce jour. Elle est présente essentiellement à la surface des entérocytes (pôle latéro-basal), des macrophages tissulaires et des hépatocytes. Cette protéine transmembranaire assure le transfert du fer sous forme Fe^{2+} , de l'intérieur de la cellule vers le milieu extracellulaire. Le fer est ensuite pris en charge par la transferrine après oxydation (Fe^{3+}).

Au niveau **des entérocytes**, le fer est acheminé vers la membrane basale de l'entérocyte où il sera pris en charge par la ferroportine, qui en assure le transfert vers le milieu plasmatique. Une faible partie du fer absorbé est stockée au sein de la ferritine entérocytaire.

Le **système réticulo-endothélial** permet le recyclage du fer des érythrocytes sénescents par les macrophages. La ferroportine exprimée à la surface des macrophages tissulaires permet l'exportation du fer recyclé vers le plasma. Une partie de ce fer recyclé sera stockée sous forme de ferritine macrophagique.

La **transferrine** est le transporteur du fer dans le secteur plasmatique. Une fois exporté dans la circulation sanguine via la ferroportine, le fer (Fe^{3+}) se fixe sur la transferrine. Elle en assure sa distribution dans les différents compartiments tissulaires, pour utilisation directe (moelle osseuse, muscles et systèmes enzymatiques) ou pour stockage sous forme de ferritine. Lorsque la saturation maximale de la transferrine est atteinte, l'absorption digestive du fer est bloquée.

L'**hepcidine** est une hormone synthétisée par l'hépatocyte. Elle régule et contrôle les mouvements du fer en agissant sur la ferroportine dont elle induit l'inactivation et la baisse d'expression. Lorsque l'hepcidine est basse, on note une augmentation de l'absorption du fer par l'entérocyte et une augmentation de la libération du fer des macrophages via la ferroportine. A contrario, la synthèse accrue d'hepcidine aboutit à une diminution de l'absorption du fer et de sa libération des macrophages. La régulation de l'hepcidine dépend d'un jeu complexe impliquant (entre autres), le taux de saturation de la transferrine et certaines interleukines pro-inflammatoires. Ainsi, en cas d'inflammation chronique, la production d'hepcidine est augmentée et la disponibilité du fer réduite. Ce mécanisme explique l'anémie anciennement dite "inflammatoire".

Le **figure 2** schématise les interactions de l'axe hepcidine-ferroportine dans la régulation de l'homéostasie du fer.

L'**érythroferone** est également une hormone de régulation du métabolisme du fer. Elle est synthétisée par les érythroblastes en cas de stimulation de l'érythropoïèse par l'érythropoïétine (EPO). La disponibilité du fer est favorisée par cette molécule, indépendamment du stock en fer, par une répression de la synthèse et une diminution rapide de l'expression de l'hepcidine (**figure 3**).

Les manifestations cliniques induites par la carence martiale sont extrêmement polymorphes. La fatigue est un des signes les plus classiques de la carence martiale et le motif de consultation le plus fréquent

La symptomatologie clinique fonctionnelle est plus liée à la vitesse d'installation de l'anémie (ou de la carence) et au terrain sur lequel elle survient qu'à son importance.

Les signes cliniques de la carence martiale comprennent :

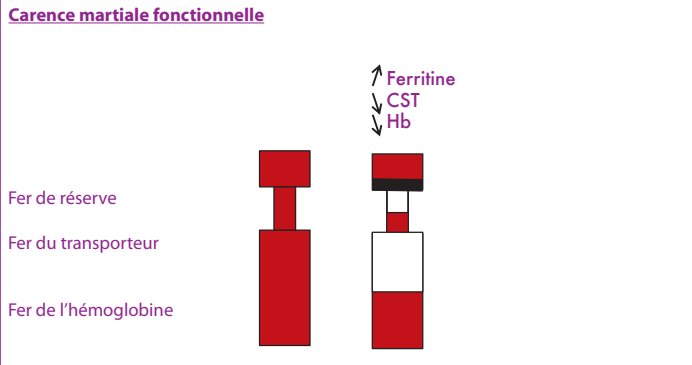
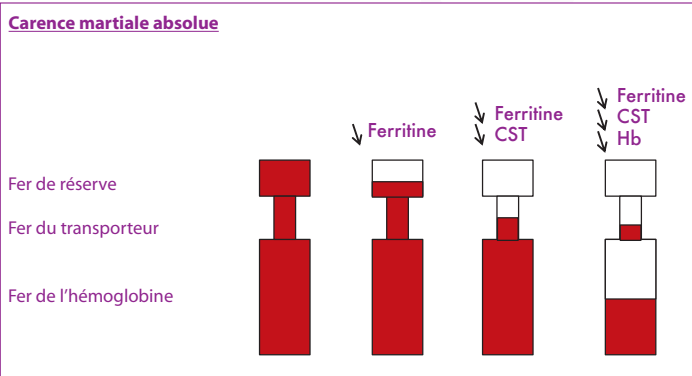
- les signes communs du syndrome anémique : pâleur cutanéomuqueuse, érythème palmaire, déformations unguéales, fatigue, céphalées, parfois dyspnée, vertiges et palpitations. Ces symptômes apparaissent et/ou se majorent à l'effort,

- les signes plus spécifiques de la carence martiale chronique : perlèche, glossite (langue rouge et lisse), ongles mous et cassants, koïlonychies, dysphagie avec anneau oesophagien (syndrome de Plummer-Vinson).

L'anémie se manifeste parfois par la majoration de symptômes en rapport avec une insuffisance vasculaire : angor, artériopathie des membres inférieurs, insuffisance vasculaire cérébrale, insuffisance cardiaque.

Enfin, la carence martiale (avec ou sans anémie) est considérée comme ayant un rôle important dans les états de fatigue chronique, l'alopecie, le syndrome des jambes sans repos. Elle est également possiblement responsable de troubles cognitifs, d'une susceptibilité aux infections et d'une baisse des performances physiques, surtout chez les sujets âgés.

Figure 4 : Chronologie de déplétion en fer et mécanismes de la carence martiale



4

Quels sont les types/mécanismes des carences martiales ?

La présence d'une carence martiale est rapportée dans de nombreuses pathologies. Si l'on distingue la carence martiale absolue et la carence martiale fonctionnelle au plan nosologique, les mécanismes de ces 2 formes de carences sont souvent intriqués en pathologie.

A - Les déficits quantitatifs ou carence martiale absolue

Une carence quantitative en fer est le plus souvent le résultat d'un long processus aboutissant à une baisse progressive des réserves.

Ce déficit en fer regroupe ainsi un spectre clinique et biologique assez large allant de la déplétion infra-clinique à l'anémie ferriprive sévère. Le continuum chronologique commence ainsi par une diminution progressive des réserves, période durant laquelle ces réserves de fer peuvent encore satisfaire les besoins cellulaires et tissulaires. À un stade plus avancé de déplétion ou suite à une augmentation physiologique ou pathologique des besoins en fer, cet équilibre est rompu et le fer exogène ainsi que les capacités physiologiques de mobilisation des réserves ne sont plus suffisants, entraînant ainsi l'anémie.

Cette carence dite absolue peut être la conséquence de saignements, le plus souvent chroniques, d'un défaut d'absorption intestinale ou d'un apport insuffisant en fer.

B - Les déficits fonctionnels ou carence martiale fonctionnelle

Une carence fonctionnelle en fer correspond à l'incapacité de mobiliser les réserves martiales pour les besoins de l'organisme alors qu'elles sont présentes en quantités suffisantes. Ce fer est séquestré au niveau cellulaire et ne peut-être utilisé.

Les deux situations les plus fréquemment rencontrées sont :

- l'inflammation chronique responsable d'une production élevée de l'hepcidine qui bloque la ferroportine et bloque ainsi la libération du fer absorbé et des réserves.
- la maladie rénale chronique où la quantité de fer disponible devient insuffisante pour répondre aux besoins engendrés par l'administration de l'EPO.

Dans ces 2 situations, une supplémentation exogène en fer (par voie parentérale) est souvent nécessaire.

Tableau 2 : Valeurs normales des paramètres utiles dans le diagnostic de la carence martiale

Paramètres	Valeurs normales
CST (%)	16 - 40
Ferritinémie (ng/mL)	10 - 250
sTfR/LogFerr (index sTfR)	1-2
CRP (mg/L)	0 - 5.0

Tableau 3 : Les types de carences martiales

	Ferritinémie (ng/mL)	CRP (mg/L)	CST (%)	Index sTfR
Carence martiale fonctionnelle	≥ 100	≥ 6	< 20	< 1
Carence martiale absolue	< 30	< 6	< 20	> 2
Carence martiale mixte	Entre 30 et 100	≥ 6	< 20	Entre 1 et 2

Le **tableau 2** regroupe les paramètres utiles du bilan martial à réaliser en pratique.

Les anomalies secondaires à une carence martiale apparaissent tardivement sur l'hémogramme ; d'abord une microcytose puis une hypochromie et enfin la classique anémie hypochrome microcytaire non régénérative. L'hypochromie et la microcytose peuvent manquer lorsqu'il existe une comorbidité (inflammation chronique, hépatopathie, carence en vitamine B12 et/ou en folates associées, syndrome myélodysplasique).

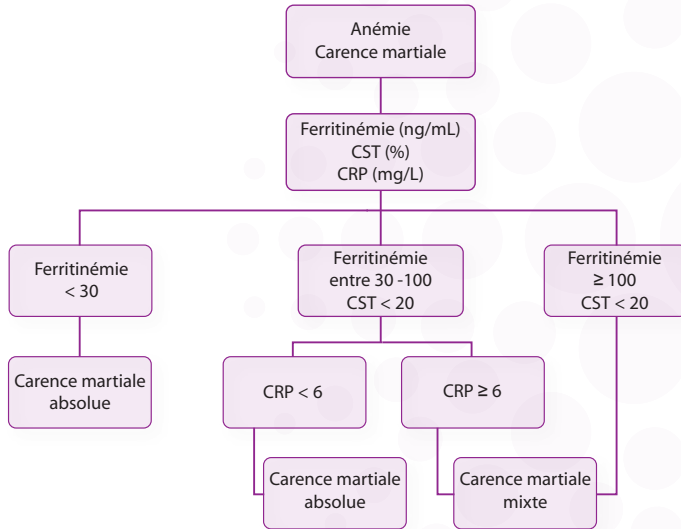
Le dosage du fer sérique ou sidérémie ne permet pas de dépister une carence martiale ou d'évaluer le stock en fer de l'organisme. Il présente d'importantes variations intra-individuelles (nyctémérale, postprandiale), et augmente en cas d'hépatopathie, d'hémolyse ou de myélodysplasie. Il n'est pas utilisable en pratique courante à visée diagnostique.

La ferritinémie constitue l'examen à réaliser en première intention.

- basse, elle témoigne d'une baisse des réserves en fer. Ainsi, une valeur inférieure à 30 ng/mL permet de confirmer avec une bonne sensibilité, une carence martiale absolue,
- élevée, elle ne rend pas toujours compte d'un excès de fer. L'hyperferritinémie peut être le reflet d'une lyse cellulaire (hépatique, musculaire), d'un syndrome inflammatoire, d'une consommation d'alcool excessive ou d'une hyperthyroïdie, et cela en l'absence d'augmentation réelle du stock en fer.

Le coefficient de saturation de la transferrine (CST) est calculé à partir du dosage du fer sérique et du dosage de la transferrine (fer/transferrine). Il reflète l'activité de transport et de livraison de fer aux cellules notamment pour l'érythropoïèse. En situation normale, 20 à 35% des sites de fixation de la transferrine sont occupés par du fer. La baisse du CST (<20%) est classiquement retrouvée au cours de la carence martiale (absolue et fonctionnelle).

Figure 5 : Algorithme décisionnel pour différencier une anémie ferriprive, inflammatoire et mixte



Récepteurs solubles de la transferrine (sTfR)

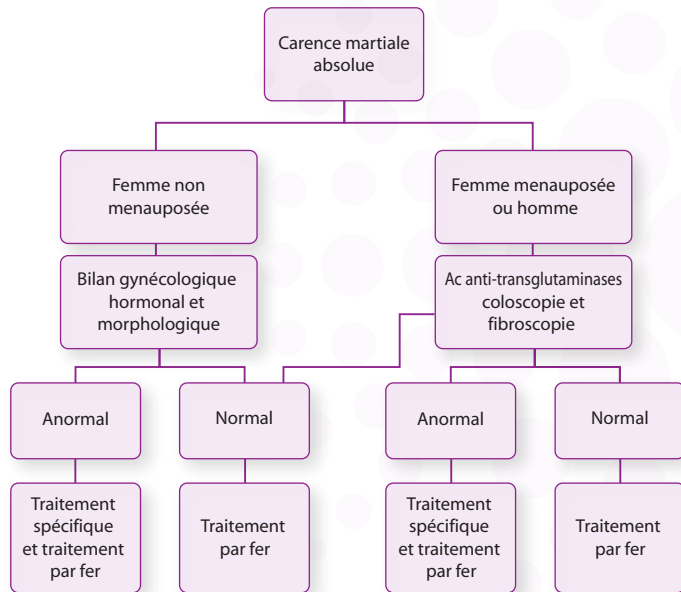
Le transport du fer dans le plasma est assuré par la transferrine délivrant le fer aux cellules grâce à son interaction avec un récepteur spécifique, le récepteur de la transferrine (TfR). Une forme tronquée et soluble (sTfR) a été identifiée dans le sérum. Il s'agit d'un marqueur de l'activité érythropoïétique et de la disponibilité du fer. Il n'est pas ou peu influencé par l'inflammation, l'infection ou les maladies hépatiques.

La technique de mesure et les valeurs de référence ne sont pas encore standardisées et en limite l'usage.

Afin d'améliorer la valeur diagnostique de sTfR et de la ferritine, on peut utiliser le rapport sTfR/log ferritine dit aussi index sTfR. L'utilisation de cet index augmenterait la sensibilité et la spécificité de ces 2 paramètres dans l'identification du type de déficit en fer chez les patients ayant une inflammation chronique (**tableau 3**).

La **figure 5** résume les différentes données permettant l'orientation vers une carence martiale fonctionnelle ou absolue.

Figure 6: Arbre décisionnel du bilan étiologique de première intention en cas de carence martiale absolue



La carence martiale fonctionnelle accompagne toutes les situations qui comportent une inflammation chronique qu'elle soit franche ou subintrante. En dehors des maladies inflammatoires bien connues, on retrouve également dans ce cadre l'insuffisance rénale, l'insuffisance cardiaque et les états néoplasiques.

La carence martiale absolue peut résulter de 3 mécanismes non exclusifs : un saignement chronique, une malabsorption et une carence d'apport.

La carence d'apport en fer peut se voir lorsque l'alimentation est pauvre en fer (régime végétarien très strict), à l'occasion d'une augmentation des besoins physiologiques (grossesse, menstruations abondantes, croissance). L'origine purement carentielle d'une anémie ferriprive demeure cependant rare et ne peut être retenue que lorsqu'un bilan morphologique a éliminé une autre cause organique.

L'enquête étiologique recherche d'abord à **l'étape clinique** :

- une consommation médicamenteuse susceptible de favoriser une hémorragie digestive (antiagrégants plaquettaires, anticoagulants, anti-inflammatoires, etc.) ,
- des troubles gynécologiques / menstruations abondantes / dispositif intra-utérin,
- des troubles digestifs (douleurs, trouble du transit d'apparition récente, rectorragies, méléna, nausées et/ou vomissements),
- un syndrome tumoral (masse, adénopathies, splénomégalie, ...),
- un saignement par les touchers pelviens.

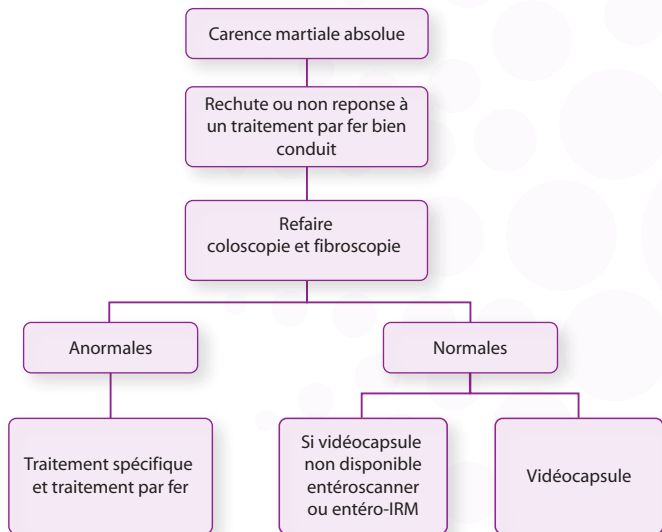
Chez la femme non ménopausée, l'origine gynécologique constitue la première cause de carence martiale par hémorragie chronique.

L'exploration endoscopique digestive est essentielle car la cause la plus commune d'une anémie par carence martiale est une lésion digestive à l'origine d'un saignement occulte et distillant. Le bilan digestif après 40 ans doit comporter une coloscopie systématique car une cause colique néoplasique ou pré-néoplasique est retrouvée dans 15-20% des cas. L'endoscopie oeso-gastro-duodénale doit-être simultanément réalisée et doit comporter des biopsies gastriques et duodénales systématiques.

Une malabsorption de fer peut s'observer en cas d'achlorhydrie ou d'hypochlorhydrie franche ou d'altération de la muqueuse duodéno-jéjunale. La fréquence de la maladie coeliaque dans ce contexte (6-10%) justifie les biopsies jéjunales systématiques.

La figure 6 résume l'attitude diagnostique devant une carence martiale absolue.

Figure 7 : Arbre décisionnel du bilan étiologique de seconde intention en cas de carence martiale absolue



Lorsque la cause du saignement occulte reste indéterminée après ces examens une supplémentation martiale orale est proposée avec une surveillance clinique et biologique.

L'échec du traitement ou la rechute de la carence à l'arrêt du traitement par fer peuvent conduire à la reprise des explorations.

L'attitude diagnostique de seconde intention comporte la reprise (répétition ou approfondissement) des explorations gastriques et coliques et l'exploration de l'intestin grêle par vidéocapsule endoscopique.

Une entéroscopie, un entéroscanner ou une entéro-IRM peuvent être proposés si la vidéo-capsule n'est pas disponible (**figure 7**).

Tableau 4: Présentations et posologies du fer oral disponible au Maroc

Nom commercial	DCI	Présentation	Dose de fer élément	Dose chez l'adulte
Tardyferon B9	Sulfate ferreux Acide folique	Comprimés	50 mg 350 µg	1-3 cp/j
Tardyferon 80	Sulfate ferreux	Comprimés	80 mg	1-2 cp/j
Ferograd Folic	Sulfate ferreux Acide folique	Comprimés	105 mg 350 µg	1-2 cp /j
Ferograd Vit C	Sulfate ferreux Vitamine C	Comprimés	105 mg 500 mg	1-2 cp / j
Maltofer	Hydroxyde ferrique	Comprimés Sirop	10 mg 50 mg/5ml	1-4 cp/j 2.5-10 ml/j
Fumafer	Fumarate ferreux	Comprimés	66 mg	1-3 cp/j
Ferplex	Proteinsuccinylate ferreux	Ampoule buvable	40 mg/15 ml	1-2 amp /j
Ferplex Fol	Proteinsuccinylate ferreux Acide folique	Ampoule buvable	40 mg/15 ml 185 µg/15 ml	1-3 amp /j
Tot'Hema	Gluconate ferreux	Ampoule buvable	50 mg / 10 ml	2-4 amp/j
Fer UCB	Chlorure ferreux	Ampoule buvable	50 mg/5 ml	1-4 amp/j

amp : ampoule

Tableau 5: Produits diminuant l'absorption du fer

Médicaments	Aliments
Anti-sécrétoires et antiacides	Café, Thé
Quinolones	Chocolat
Cyclines	Céréales
Bisphosphonates oraux	Aliments riches en fibres
Thyroxine	Bol alimentaire
Complexes contenant zinc, magnésium ou calcium	Phylates et oxalates (épinards, fèves, choux, haricots..)



Comment conduire le traitement oral de la carence martiale ?

Le traitement de la carence martiale est double, étiologique permettant de supprimer la cause de la carence et symptomatique, apportant du fer afin de corriger l'anémie (ou la carence) et restaurer les réserves de l'organisme en fer. Un régime alimentaire riche en fer est généralement insuffisant. L'apport du fer peut se faire par voie orale, possible dans la majorité des cas et à privilégier, ou par voie parentérale.

Moyens thérapeutiques

La biodisponibilité du fer oral, toutes molécules confondues, ne dépasse pas 40 - 45%. Les sels ferreux, en comprimés ou en suspension, doivent être pris à l'idéal loin des repas car l'alimentation réduit leur absorption. La dose préconisée chez l'adulte est de 150 à 300 mg de fer élément par jour. Les présentations disponibles au Maroc sont présentées dans le **tableau 4**. Les complexes multivitaminiques contenant du fer ne sont pas adaptés à cause de leur faible teneur en fer.

Le patient doit éviter la prise de produits qui inhibent l'absorption du fer (**tableau 5**).

Durée

L'absorption du fer oral est limitée, puisque seuls 10 % du fer ingéré sont absorbés. De ce fait, la durée totale du traitement permettant de corriger l'anémie et de restaurer les réserves de l'organisme est de 3 à 4 mois. Lorsque la cause du saignement n'est pas retrouvée ou ne peut être supprimée, un traitement cyclique ou au long cours est souvent nécessaire.

Tableau 6: Effets secondaires du fer oral

Effets secondaires du fer oral	Prévalence moyenne
Épigastalgies	30-40%
Distension et/ou douleurs abdominales	
Constipation / diarrhée	
Nausées / vomissements	
Coloration noirâtre des dents pour les formes buvables (réversible)	20%
Coloration noirâtre des selles (critère de compliance)	100%
Éruption cutanée	2-5%
Rare hypersensibilité / urticaire / prurit	

Surveillance

La surveillance du traitement repose sur des éléments cliniques et biologiques (sans démultiplier les examens). Les manifestations cliniques de la carence régressent très progressivement.

La surveillance du traitement doit également en rechercher **les effets secondaires** fréquents qui sont essentiellement d'ordre digestif (**tableau 6**). Il s'agit de dyspepsie, d'épigastalgies, de nausées ou de constipation rapportées dans 30 à 70% des cas.

En cas d'effets secondaires digestifs importants, ceux-ci peuvent être réduits par :

- la prise orale au couché et/ou au milieu des repas,
- un changement du sel de fer,
- un recours à des doses plus faibles,
- une prise intermittente (un jour sur deux).

Ces différentes adaptations peuvent améliorer la tolérance digestive mais réduisent l'absorption et auront comme conséquence la nécessité de prolonger encore plus la durée du traitement oral.

Les patients doivent être prévenus que le traitement est responsable d'une coloration noirâtre des selles.

La supplémentation orale en fer permet le gain de 1 à 2 g/dL d'Hb en 2 semaines. On note une crise réticulocytaire 7 à 10 jours après le début du traitement. Le taux d'Hb et le VGM se normalisent en 6 à 8 semaines et la ferritinémie en 3 mois environ.

Tableau 7: Présentations du fer injectable disponible au Maroc

Nom commercial	DCI	Présentation	Dose de fer élément
Venofer	Fer saccharose	Ampoule de 5 ml	20 mg/ml
Ferinject	Carboxymaltose ferrique	Flacon de 10 ml	50 mg/ml
FerMed	Fer saccharose	Ampoule de 5 ml	20 mg/ml

Tableau 8: effets secondaires du fer injectable

Effet observé	Pourcentage (%)
Céphalées	1-10%
Hypophosphatémie	
Dysgueusie transitoire	0.1-1%
Fièvre et frissons	
Réactions au site d'injection	
Réaction cutanée d'hypersensibilité	
Nausées, vomissements, douleurs abdominales	
Hypotension	
Élévation transitoire des transaminases	0.1-0.01%
Bronchospasme	
Coloration cutanée	



Moyens

Les différents fers injectables sont constitués d'un noyau central contenant le sel de fer, enrobé d'une coque glucidique. Après perfusion IV, ce complexe est rapidement capté par le système réticulo-endothélial et notamment par la moelle osseuse. La biodisponibilité du fer injectable est variable et la cinétique de "relargage" du fer de son complexe est fonction des préparations (30 mn à 2h).

Les différentes présentations de fer injectable disponibles au Maroc sont précisées dans le **tableau 7**.

Indications

On peut avoir recours à l'administration de fer IV en **seconde intention**, en cas d'inefficacité ou d'intolérance aux sels de fer administrés par voie orale ou en cas de carence martiale réfractaire au traitement oral bien conduit (bonne observance).

Le fer IV pourra être discuté en **première intention** dans plusieurs situations cliniques durant lesquelles le fer oral n'a pas l'efficacité escomptée

- pertes digestives ou gynécologiques supérieures à la capacité d'absorption du fer par le tube digestif,
- maladie inflammatoire chronique de l'intestin,
- malabsorption,
- carence martiale fonctionnelle (insuffisance rénale chronique, cancer, insuffisance cardiaque, inflammation chronique) au cours de laquelle le traitement oral est quasi inefficace.

Effets secondaires

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont résumés dans le **tableau 8**. La survenue de réactions d'hypersensibilité immédiate (réactions anaphylactoïdes/anaphylactiques) potentiellement mortelles est décrite et reste extrêmement rare avec les fers injectables de dernière génération (1/10.000).

Tableau 9: Modes d'administration du fer sucrose

Quantité à administrer en 1 fois	Durée minimale d'administration IV	Dilution (NaCl 0.9%)
100 à 200 mg	10 minutes 15 minutes	Aucune 100 ml
200 mg	30 minutes	200 ml
300 mg	1.5 heures	300 ml
400 mg	2.5 heures	400 ml
500 mg	3.5 heures	500 ml

Injection IV lente : maximum 200 mg X 3 par semaine

Perfusion IV : maximum 500 mg par semaine

Tableau 10: Modalités d'administration du fer carboxymaltose

Quantité à administrer en 1 fois	Durée minimale d'administration	Dilution (NaCl 0.9%)
100 à 200 mg	Iv bolus 3-5 minutes	Aucune 50 ml
200 à 500 mg	6-15 minutes	100 ml
500 à 1000 mg	15-45 minutes	250 ml

Tableau 11: Posologies du fer carboxymaltose en fonction du poids et du taux d'hb

Taux d'Hb	35 < poids < 50 kg	50 < poids < 70 Kg	Poids ≥ 70 kg
< 10 g/dL	1500 mg J1 : 500 mg J8 : 500 mg J15 : 500 mg	1500 mg J1 : 1000 mg J8 : 500 mg	2000 mg J1 : 1000 mg J8 : 1000 mg
≥ 10 g/dL	1000 mg J1 : 500 mg J8 : 500 mg	1000 mg J1 : 1000 mg	1000 mg J1 : 1000 mg J8 : 500 mg

Contre-indications :

- hypersensibilité connue au principe actif ou à un des excipients de la préparation
- toutes les situations de surcharge martiale (hémochromatose, hémochromatose)
- troubles de l'utilisation du fer (anémie sidéroblastique, thalassémie, porphyrie)
- premier trimestre de la grossesse
- infection sévère active

Calcul de posologie

La dose de fer à injecter doit être adaptée à la situation clinique du patient et à la préparation de fer IV utilisée.

La formule de Ganzoni tient compte du déficit en fer total. Elle n'est pas toujours adaptée. Elle peut être calculée selon la formule suivante :

- Déficit en fer total (mg) = poids corporel (kg) x (Hb cible - Hb actuelle g/dL) x 2,4*
+ réserves de fer (mg)

* Pour 35 kg de poids corporel et plus : Hb cible = 14 g/100 ml et réserves de fer = 500 mg.

Surveillance

L'administration du fer IV doit être effectuée lors d'une hospitalisation de jour.

Hormis la surveillance des effets secondaires durant la perfusion, le contrôle de l'hémogramme et la ferritinémie se fera un mois après l'injection, afin d'en évaluer l'efficacité.

Les tableaux 9, 10 et 11 rappellent les modalités d'utilisation du fer injectable en pratique.

La transfusion sanguine est exceptionnellement indiquée en cas de carence martiale, l'indication reposant sur la tolérance clinique.

Elle peut s'avérer parfois nécessaire chez les patients âgés ayant une anémie sévère ou une hémorragie aiguë.

Avec les réserves que cette notion impose, les seuils de transfusion suivants sont retenus, après correction de l'hypovolémie :

- 7 g/dL chez les patients sans antécédents particuliers,
- 8-9 g/dL chez les patients ayant des antécédents cardiovasculaires,
- 10 g/dL chez les patients non tolérants cliniquement ou en cas d'insuffisance coronaire aiguë ou d'insuffisance cardiaque décompensée.

Par ailleurs, cette transfusion de culots globulaires représente un traitement symptomatique et ne traite pas la carence martiale, car le fer y est en quantité insuffisante pour reconstituer les réserves. Aussi, les patients qui bénéficient d'une transfusion devront également se voir prescrire un traitement par fer oral ou IV.

10

Quel est le traitement optimal de la carence martiale en situations particulières ?

Figure 8 : Algorithme de prise en charge de la carence martiale au cours de la grossesse T2 et T3

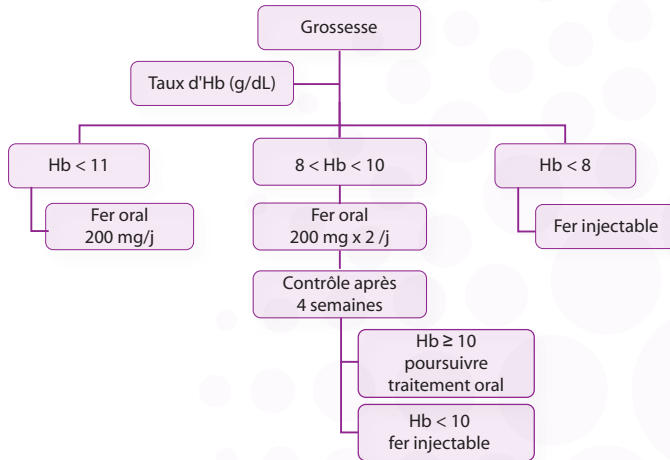
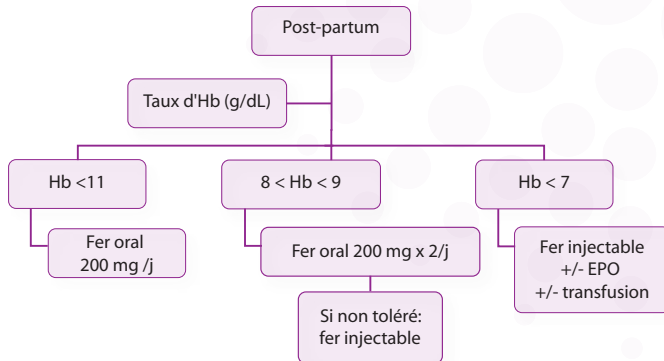


Figure 9 : Algorithme de prise en charge de l'anémie du post-partum



Durant la grossesse, les besoins en fer augmentent de 4 à 7 fois, en raison de la croissance et du développement de l'unité utéro-foeto-placentaire. Aussi toute grossesse s'accompagne d'un bilan martial négatif, malgré une alimentation riche en fer et une majoration de l'absorption intestinale, avérée au cours de la grossesse. En l'absence d'une supplémentation en fer, la ferritine s'abaisse tout le long de la grossesse.

Il s'agit d'un enjeu médical majeur, du fait de sa prévalence, mais également un enjeu obstétrical au regard des complications maternelles, foetales et néonatales qui lui sont associées.

Traitement martial durant la grossesse

Une substitution en fer doit être systématique durant la grossesse (figure 8).

- Hb entre 11-13 g/dL, une substitution orale classique est indiquée.
- Hb entre 10 et 11 g/dL, la dose orale est doublée.
- Hb inférieure à 10 g/dL en dépit du traitement oral, un traitement martial IV est indiqué.
- Hb < 8 g/dL, il est possible de commencer d'emblée avec un traitement par fer IV.

Le fer injectable ne devra pas être utilisé durant le premier trimestre de grossesse

Traitement martial post-partum

En post-partum, le traitement est adapté en fonction du degré de l'anémie (figure 9):

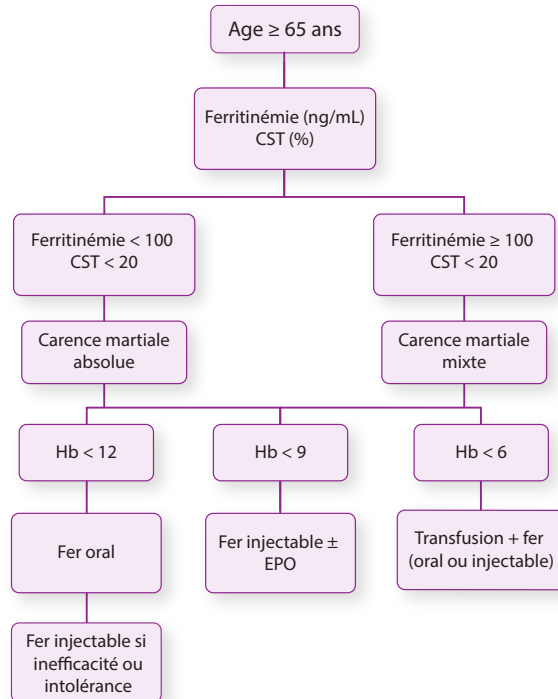
- Hb entre 9 et 11 g/dL, une substitution orale est indiquée,
- Hb entre 8 et 9 g/dL, il est recommandé de doubler la dose orale si elle est tolérée, ou de donner du fer IV,
- Hb < 7 g/dL, un traitement par fer IV est indiqué d'emblée; une transfusion peut-être discutée si la tolérance clinique est mauvaise.

Selon le degré de gravité des symptômes de l'anémie, un traitement supplémentaire par l'EPO peut être indiqué en post-partum immédiat en association avec le fer IV.

Le seuil d'utilisation du fer injectable est variable en fonction des pays*.

* < 9 g/dL en Suisse et Allemagne; < 10 g/dL en Asie sud-est et Pacifique.

Figure 10: Algorithme de prise en charge de la carence martiale chez le sujet âgé.



Fréquence de l'anémie

Quel que soit l'âge, les valeurs seuil de l'Hb sont identiques pour tous les sujets adultes. La prévalence de l'anémie est de 8% entre 65 et 74 ans, 13% entre 75 et 84 ans et 23% après 85 ans. L'anémie est un facteur indépendant de perte d'autonomie et de mortalité chez le sujet de plus de 80 ans, avec un risque relatif de décès de 1.6 à 2.3.

Principales causes d'anémie par carence martiale

La carence martiale est une cause fréquente d'anémie chez la personne âgée. Elle résulte dans la majorité des cas d'un saignement digestif et requiert une exploration endoscopique complète. Par ailleurs, une carence martiale fonctionnelle est présente dans plus de la moitié des cas. Dans la majorité des situations cliniques, l'anémie est multifactorielle chez le sujet âgé.

Diagnostic de la carence martiale

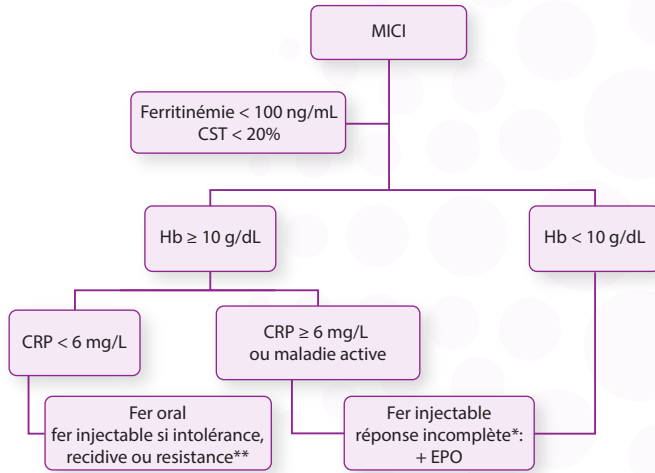
La ferritinémie est le paramètre biologique le plus rentable pour conduire au diagnostic de carence martiale, malgré certaines limites chez le sujet âgé. Ainsi, du fait d'une inflammation chronique subintrante, un seuil de ferritine < 50 ng/mL est une valeur considérée comme à la fois sensible et spécifique pour le diagnostic d'une carence martiale absolue chez le sujet âgé. En cas de présence de syndrome inflammatoire, la carence en fer peut être fortement évoquée par l'association d'une ferritinémie < 100 ng/mL et d'un CST < 20 %.

Traitement de la carence martiale chez le sujet âgé

Il n'y a pas de recommandations spécifiques concernant la supplémentation en fer chez le sujet âgé. La figure 10 est proposée comme aide au diagnostic et au traitement de la carence martiale dans ce contexte.

Le traitement par fer oral chez les sujets de plus de 70 ans a montré une efficacité modeste en rapport avec une absorption digestive plus faible (inflammation et hypochlorhydrie liée à l'âge ou à l'administration fréquente d'IPP). Les effets secondaires digestifs sont par ailleurs plus fréquents, aboutissant à une mauvaise observance. Le traitement par fer IV représente une bonne option thérapeutique, avec une bonne tolérance chez le sujet âgé.

Figure 11: Algorithme de prise en charge de la carence martiale chez le sujet porteur d'une MICI



** Réponse partielle ou pas de réponse si le taux Hb n'augmente pas de plus de 2 g/dL en 4 semaines

* l'anémie peut également être causée par une carence en vitamine B12 et/ou en acide folique ou par toxicité médicamenteuse.

C

La carence martiale en cas de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

La carence en fer est la complication extra intestinale la plus fréquente dans les MICI. Elle reste souvent sous-estimée et mal traitée. La carence en fer peut être causée par :

- des hémorragies digestives,
- une absorption insuffisante (zones inflammatoires du duodénum et du jéjunum),
- une inflammation chronique de l'intestin,
- une réduction de la quantité de fer dans le régime alimentaire.

La carence martiale est ainsi souvent double : absolue et fonctionnelle.

Diagnostic de la carence martiale

Dans les MICI, la valeur de la ferritinémie peut être normale ou augmentée alors que les réserves sont insuffisantes, en particulier dans les poussées inflammatoires. Dans cette situation, le dosage conjoint du CST peut être utile. Ainsi, une valeur de ferritinémie < 100 ng/mL avec un CST < 20 % témoigne d'une carence en fer. L'utilisation de l'index de sTfR peut également avoir un intérêt dans cette indication.

Traitement de la carence martiale

L'apport de fer par voie orale peut-être efficace surtout en présence d'une carence sans anémie. L'observance est médiocre en raison des effets secondaires digestifs encore plus importants au cours des MICI. En effet plus de 40 % des patients ne tolèrent pas le traitement et/ou aggravent leur maladie sous fer oral. La dose quotidienne n'excèdera pas 100 mg.

L'utilisation de fer par voie IV peut-être proposée :

- en première intention si l'anémie est marquée (Hb < 10 g/dl),
- en cas d'échec, d'intolérance ou de non observance du traitement oral.

Le traitement par fer injectable permet une correction plus rapide des réserves en fer. C'est la voie à privilégier selon les recommandations de prise en charge des MICI*.

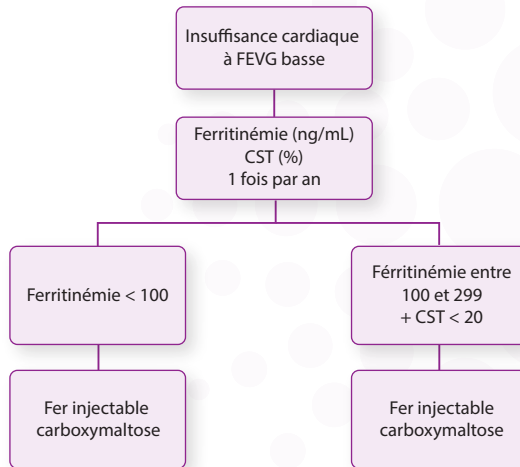
L'utilisation de l'EPO dans les MICI a également fait la preuve de son efficacité en combinaison avec un apport en fer IV, en cas d'anémie sévère ou en cas de réponse incomplète sous fer IV.

La figure 11 résume la prise en charge d'une carence martiale en cas de MICI.

* Dignass A, et al. ECCO Guideline JCC 2015.

* Abitbol V et al. Medicine (Baltimore) 2015.

Figure 12: Algorithme du diagnostic et de la prise en charge de la carence martiale en cas d'IC



Chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque (IC) à fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) basse, une carence en fer, avec ou sans anémie, est associée à une augmentation de l'intolérance à l'effort, du nombre d'hospitalisations pour décompensation cardiaque, et du taux de mortalité.

On estime qu'un patient sur deux avec IC présente une carence martiale, sans anémie dans la majorité des cas. Cette comorbidité est d'autant plus fréquente que l'IC est sévère.

Cette carence martiale entraîne une dysfonction mitochondriale myocytaire, avec une altération de la contractilité cardiaque qui accentue l'intolérance à l'effort.

Causes de la carence martiale en cas d'IC

Elles sont multiples, souvent intriquées, et peuvent être liées à :

- une carence d'apport (malnutrition, malabsorption, anorexie, ...),
- une hémorragie distillante digestive favorisée par les antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants,
- un syndrome inflammatoire subintrait quasi toujours présent en cas d'IC.

Il faut toujours rechercher ces causes potentiellement réversibles et nécessitant un traitement spécifique.

Diagnostic de la carence martiale en cas d'IC

Le dosage de la ferritinémie et du CST est recommandé dans le bilan de tout patient avec IC. Les valeurs seuils retenues pour le diagnostic de la carence martiale sont :

- ferritinémie < 100 ng/mL quelle que soit le CST,
- ferritinémie entre 100 et 300 ng/mL avec CST < 20 %.

Traitement de la carence martiale chez l'IC

L'utilisation du carboxymaltose ferrique chez ces patients s'est accompagnée d'une amélioration globale de leur pronostic.

La métaanalyse des études de correction de la carence martiale par cette molécule, s'accompagne d'une réduction de 41 % des hospitalisations, de 59 % des hospitalisations pour décompensation de l'IC, d'une amélioration de la tolérance à l'effort, de la qualité de vie, et de la classe de la NYHA et d'une baisse de la mortalité cardiovasculaire. Aussi, les différentes sociétés savantes* recommandent une recherche systématique annuelle d'une carence martiale en cas d'IC et proposent un traitement de première intention par carboxymaltose en cas de carence martiale (**Figure 12**).

Chez ces patients, l'absorption du fer oral est limitée, du fait de l'oedème intestinal et d'une inflammation chronique subintrait. Les effets indésirables sont fréquents et le traitement devra être prolongé 3 à 6 mois pour espérer une correction de la carence. Le traitement par fer oral de la carence martiale ne s'accompagne pas des mêmes bénéfices sur la morbi-mortalité observée avec le fer IV.

*McMurray JJ, et al. Eur Heart J 2012

La prise en charge de l'anémie du cancer ne doit pas se limiter à la transfusion et/ou à l'utilisation d'agents stimulants (EPO).

Près de la moitié des patients cancéreux ont une carence martiale dont le tiers seulement reçoit une supplémentation adéquate en fer.

Le fer IV est de plus en plus recommandé en raison de la tolérance souvent médiocre du fer par voie orale, de sa biodisponibilité compromise et de la nécessité d'une recharge martiale rapide et efficace des patients sous EPO. En effet, le fer injectable majore l'efficacité de l'EPO de plus de 70% avec un impact positif rapide sur l'autonomie et la qualité de vie des patients.

En pratique, tout patient cancéreux avec ou sans chimiothérapie doit faire l'objet d'un dépistage systématique d'une carence martiale à fortiori quand il présente une anémie.

Les cellules cancéreuses peuvent produire de la ferritine, rendant ce paramètre difficile à interpréter dans ce contexte. Aussi, la ferritinémie peut-être très augmentée sans refléter une surcharge en fer; sa valeur seuil est revue à la hausse chez ces patients.

En cas de carence confirmée, une supplémentation adéquate s'impose avant tout recours à l'EPO. La voie orale peut être utilisée en première intention, avec un "switch" rapide à la voie IV en cas d'inefficacité (1-2 semaines).

Figure 13: Algorithme de prise en charge de la carence martiale chez le sujet cancéreux

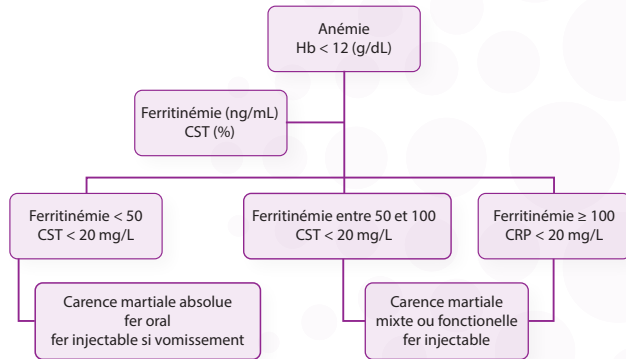
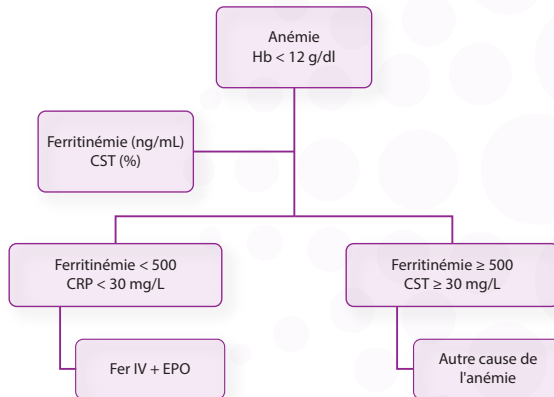


Figure 14: Algorithme de prise en charge de la carence martiale chez l'insuffisant rénal (en dialyse ou non)



L'anémie des patients en insuffisance rénale chronique (IRC) est principalement liée à une production insuffisante d'EPO. La carence en fer joue un rôle très important dans la physiopathologie de cette anémie rénale. Elle est présente chez 25 à 40% des patients et est le plus souvent mixte, absolue et fonctionnelle.

Le déficit martial réel est dû aux pertes sanguines dans les circuits d'hémodialyse et aux nombreuses prises de sang. Par ailleurs, l'absorption digestive du fer est significativement abaissée par plusieurs mécanismes, dont la prise de médicaments souvent administrés en cas d'IRC (IPP, chélateurs du phosphate...), l'état inflammatoire chronique induit par l'IRC et l'augmentation des besoins en EPO.

La correction du déficit martial chez les patients en IRC est capitale afin de corriger l'anémie et d'optimiser le traitement par EPO. Des réserves plus importantes en fer sont nécessaires avant de débiter ce traitement en raison de l'accélération de l'érythropoïèse.

L'élévation de la ferritinémie à une valeur limitée chez le patient avec IRC, elle ne donne qu'une idée approximative de la quantité de fer disponible pour l'érythropoïèse. Le CST pose également des problèmes d'interprétation, sa mesure est très variable d'un jour à l'autre en raison de la grande variabilité de la concentration du fer sérique. Ces deux paramètres restent cependant les "moins mauvais" marqueurs dans la pratique courante dans ce contexte.

Chez les patients avec une IRC, les recommandations KDIGO* suggèrent d'administrer du fer jusqu'à obtenir une ferritine ≥ 500 ng/mL et un CST $\geq 30\%$ si l'on souhaite augmenter la concentration en Hb (cible entre 10-12 g/dl) et/ou réduire les apports en EPO. La fréquence recommandée à laquelle on doit réaliser un bilan martial est trimestrielle, en l'absence d'événement clinique intercurrent.

Bien qu'un essai de traitement par fer oral soit recommandé en première intention chez l'hémodialysé, il est presque toujours insuffisant pour maintenir une balance martiale positive. Les études réalisées avec le traitement oral montrent une mauvaise observance liée aux troubles digestifs et une mauvaise absorption. Une supplémentation IV efficace permet une augmentation significative de l'Hb et une réduction des besoins en EPO.

En cas de dialyse péritonéale, les besoins en fer sont moins élevés, mais la réponse à l'EPO reste significativement meilleure sous fer IV que fer oral.

Chez les patients non dialysés, les protocoles d'administration du fer sont moins bien codifiés. La voie orale peut être utilisée au début du traitement avec des doses plus élevées (3 prises par jour) et une durée plus longue (4 à 6 mois). La voie IV est rapidement discutée en cas de mauvaise tolérance ou non réponse du fer per os.

Le figure 14 résume les modalités d'utilisation au fer en cas d'IRC

*KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International* 2012; 2(4)

ABREVIATIONS

CST : Coefficient Saturation Transferrine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

EPO : erythropoïétine

Hb : Hémoglobine

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

CRP : C-Réatine Protéine

IC : Insuffisance Cardiaque

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

sTrF : Soluble Transferrine Receptor

