

4<sup>e</sup> Iron Academy Symposium, Zurich 2011<sup>2</sup>

# Carence martiale dans les maladies chroniques

## Une correction conséquente du déficit martial porte ses fruits

D'après les exposés de Rudolf Wüthrich, Christoph Gasche, Jean Dudler, Georg Noll, Christian Breyman, Daniel Surbek, Claudia Trenkwalder et Matthias Strupler<sup>3</sup>

Compte-rendu: Renate Weber

Une capacité de résorption suffisante, des réserves en fer bien pleines et un système de transport du fer fonctionnel sont les trois principaux déterminants d'un bon équilibre en fer. Pour se faire une idée du statut martial d'un patient, le dosage des paramètres suivants a fait ses preuves:

- Ferritine sérique;
- Saturation de la transferrine;
- Transferrine (capacité de fixation du fer);
- Protoporphyrine-zinc (globules rouges).

Néanmoins, des valeurs érythrocytaires normales à elles seules ne sont pas fiables, car les globules rouges peuvent encore paraître «normaux» lorsque les réserves en fer sont déjà épuisées et que la capacité de transport est restreinte. Les symptômes suivants, qui sont plutôt aspécifiques, peuvent être évocateurs d'une carence martiale (avec ou sans anémie concomitante):

- Fatigue;
- Difficultés de concentration, nervosité, troubles de la mémoire;
- Humeur dépressive;
- Perte d'appétit;
- Céphalées matinales;
- Susceptibilité accrue aux infections;
- Sensibilité accrue au froid.

### Maladies chroniques (inflammatoires) et carence martiale

Différentes maladies oncologiques, néphrologiques, cardiologiques, gastro-entérologiques et rhumatologiques peuvent se compliquer d'une carence martiale.

### Carence martiale dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique

Le nombre croissant de patients souffrant de diabète et d'hypertension va de pair avec une augmentation de la fréquence de l'insuffisance rénale chronique (qui, à terme, devient terminale), l'anémie rénale étant la principale complication. L'anémie dans le cadre de l'insuffisance rénale chronique peut avoir différentes causes:

- Production insuffisante d'érythropoïétine;
- Carence martiale;
- Inhibition de l'érythropoïèse par des toxines urémiques;
- Durée de vie raccourcie des érythrocytes.

Parmi les analyses de base incontournables figurent la mesure du taux de ferritine sérique (dépôt de fer) ainsi que la mesure du taux de saturation de la transferrine (TSAT) ou du pourcentage d'érythrocytes hypochromes (reflétant la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse). La surveillance du statut ferrique est indispensable en cas

d'insuffisance rénale chronique, l'objectif étant d'atteindre les valeurs cibles suivantes:

- Ferritine  $\geq 100$   $\mu\text{g/l}$  chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique de stade 1-4 (sans dialyse), TSAT 20-50%;
- Ferritine  $\geq 200$   $\mu\text{g/l}$  chez les patients dialysés, TSAT 20-50%.

L'administration intraveineuse de fer a fait ses preuves pour corriger l'anémie et elle est largement supérieure à une supplémentation orale.

### Carence martiale dans le cadre de l'insuffisance cardiaque chronique

L'anémie représente une comorbidité considérable mais souvent sous-estimée chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique. Ses causes sont multifactorielles, incluant notamment une sécrétion insuffisante d'érythropoïétine (EPO), une résistance aux effets de l'EPO endogène, une hémodilution, des maladies rénales concomitantes et une carence martiale. Conséquence: les enzymes aérobie dépendantes du fer ne sont plus capables d'approvisionner correctement le cœur et les muscles en oxygène et la tolérance à l'effort baisse.

L'étude contrôlée contre placebo FAIR-HF a inclus 459 patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II ou III qui présentaient une carence martiale (avec ou sans anémie). Ces patients ont reçu une dose hebdomadaire de 200 mg de carboxymaltose ferrique (Ferinject<sup>®</sup>) jusqu'à ce que les réserves en fer soient à nouveau pleines, suivie d'une dose mensuelle de 200 mg jusqu'à la semaine 24. Après 24 semaines, les patients ont indiqué qu'ils se sentaient plus performants et plus résistants et que leur qualité de vie s'était améliorée. La distance parcourue au test de marche de 6 minutes s'était significativement allongée (313 m vs 277 m sous placebo) et une amélioration de la classe NYHA (I/II au lieu de II/III) a été observée chez environ la moitié des patients du groupe actif.

### Sponsors du symposium:



1 Les contributions de la rubrique «Compte-rendu de congrès» ne font l'objet d'aucune révision rédactionnelle. La responsabilité du contenu incombe aux conférenciers.

2 Le 4<sup>e</sup> Iron Academy Symposium est une formation continue accréditée de: SSMI (7,5 crédits), SSMG (formation continue reconnue sur toute sa durée, Q-Label), gynécologie (4 points de formation continue principale), cardiologie (0,5 h 1 A crédit), médecine du sport (SSMS; 3 crédits), médecine de laboratoire (FAMH; 3 crédits), néphrologie (6,5 crédits), gastroentérologie (2 crédits), gériatrie (6 crédits), hématologie (6 crédits), neurologie (1 crédit).

3 Les conférenciers ont examiné et approuvé le compte-rendu.

**Carence martiale dans le cadre des maladies rhumatologiques et des maladies intestinales inflammatoires chroniques**

Dans les affections inflammatoires chroniques, la production hépatique d'hepcidine augmente, ce qui résulte en une baisse de la résorption gastro-intestinale du fer et en une mobilisation réduite du fer à partir des réserves. Il est question de déficit fonctionnel en fer lorsque la ferritine est normale ou élevée et que parallèlement, la TSAT est <20%, témoignant d'une biodisponibilité inadéquate du fer présent dans les dépôts de l'organisme. Pour le traitement, il est possible de recourir au carboxymaltose ferrique (Ferinject®) ou au fer-saccharose (Venofer®).

Les patients atteints de maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse sont également en proie à une carence martiale car d'une part, la résorption du fer est altérée en raison de l'inflammation et d'autre part, les pertes de sang continues peuvent anéantir les dépôts de fer. Grâce à un schéma simplifié qui tient uniquement compte de la valeur initiale d'Hb et du poids corporel, il est possible d'obtenir rapidement et simplement une normalisation de la valeur d'Hb:

- Hb ≥10 g/dl et poids corporel <70 kg: dose totale de 1000 mg de carboxymaltose ferrique;
- Hb ≥10 g/dl et poids corporel ≥70 kg: dose totale de 1500 mg de carboxymaltose ferrique;
- Hb 7-10 g/dl et poids corporel <70 kg: dose totale de 1500 mg de carboxymaltose ferrique;
- Hb 7-10 g/dl et poids corporel ≥70 kg: dose totale de 2000 mg de carboxymaltose ferrique.

Il est estimé que 33 à 60% des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde présentent une anémie modérée. Le médiateur inflammatoire interleukine-6 (IL-6) et l'hepcidine jouent un rôle central dans ce prototype de l'anémie inflammatoire. Ainsi, une corrélation positive a pu être démontrée entre le taux d'IL-6 et l'activité de la maladie: en conséquence, un traitement par l'inhibiteur de l'IL-6 tocilizumab a non seulement réduit l'inflammation et les symptômes articulaires, mais a également normalisé l'anémie. Par ailleurs, l'IL-6 stimule la production d'hepcidine, ce qui est associé à une absorption et à une disponibilité réduites du fer. Comme une carence martiale se rencontre presque aussi souvent qu'une anémie inflammatoire dans la polyarthrite rhumatoïde, une clarification médicale particulièrement minutieuse est requise. Le traitement vise à venir à bout de l'inflammation et à corriger les éventuels états de carence.

**Carence martiale dans la pratique quotidienne: expériences tirées de la pratique du médecin de famille, du gynécologue et du médecin du sport**

**Carence martiale sans anémie**

Les personnes les plus exposées à une carence martiale avec ou sans anémie sont en premier lieu les femmes, les femmes enceintes, les enfants et les adolescents, ainsi que les personnes souffrant de malnutrition ou de sous-nutrition. Alors que les bénéfices de l'administration i.v. de fer ont été bien démontrés dans l'anémie ferriprive, les recherches se portent actuellement aussi sur la carence martiale sans anémie. Le principal groupe cible inclut les

femmes en période d'activité génitale, les femmes enceintes, les sportifs de haut niveau et les sportifs de compétition, mais également les seniors. Déjà lorsque les réserves en fer sont insuffisantes (valeurs de ferritine comprises entre 20 et 50 µg/l), des symptômes peuvent faire leur apparition, notamment fatigue, altération des fonctions cognitives, baisse des performances aérobies, troubles du sommeil et syndrome des jambes sans repos. Dans l'étude randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo FERRIM, un traitement par fer-saccharose a considérablement réduit la fatigue chez les femmes préménopausées présentant une carence martiale sans anémie. La grande étude PREFER, qui est encore en cours, fournira des renseignements sur les effets d'un traitement par carboxymaltose ferrique chez les femmes pré-ménopausées présentant une carence martiale sans anémie.

**Anémie ferriprive durant la grossesse**

Une anémie ferriprive modérée à sévère en début de grossesse est associée à un risque accru d'accouchement prématuré et de faible poids de naissance du nouveau-né; par ailleurs, le nouveau-né est exposé à un risque de complications cardiovasculaires. Pour cette raison, il est recommandé de pratiquer un dépistage et de corriger une éventuelle anémie ferriprive. La supplémentation en fer devrait reposer sur l'administration de carboxymaltose ferrique par voie orale ou par voie intraveineuse dans certaines situations précises (effets indésirables ou efficacité insuffisante du fer oral, anémie prononcée, nécessité d'une correction rapide de l'anémie). L'administration intraveineuse de fer est contre-indiquée durant le premier trimestre de grossesse, alors qu'elle est possible au cours du deuxième et du troisième trimestre. Même une anémie ferriprive légère durant la grossesse peut s'accompagner de symptômes accablants comme la fatigue, les vertiges ou le syndrome des jambes sans repos.

**Lorsque les jambes ne laissent pas de répit**

Bien que le syndrome des jambes sans repos fasse partie des maladies neurologiques les plus fréquentes, les erreurs de diagnostic ne sont pas rares. On suppose que la carence martiale déclenche les symptômes sensitifs et moteurs typiques par le biais d'une interaction avec le système dopaminergique et opioïdérique. Chez les femmes atteintes du syndrome des jambes sans repos et présentant un faible taux de ferritine, le traitement par fer-saccharose s'est avéré exercer un effet significatif sur les symptômes du syndrome des jambes sans repos.

**Carence martiale chez les sportifs**

Le bilan martial devrait être surveillé chez les sportifs d'endurance ainsi que chez les femmes sportives ayant un niveau d'entraînement élevé. Il est à présent connu que la sécrétion d'hepcidine est accrue en cas de pratique sportive, se traduisant par une résorption amoindrie du fer et par une libération réduite de fer à partir des macrophages. La substitution ferrique (en cas de valeur de ferritine <40 µg/l) permet d'améliorer l'endurance. Dans ce cas également, la supplémentation se fait essentiellement par voie orale. Une substitution par voie intraveineuse peut néanmoins être envisagée en cas de déficit prononcé ayant provoqué une baisse brutale des performances physiques.