

Manque de fer causes et conséquences

Dr Kaveh SAMII
Service d'hématologie
HUG
01.02.2020

Les acteurs

Les anciens (toujours d'actualité)

- Fer
- Transferrine
- Ferritine
- Récepteurs solubles de la transferrine

Les nouveaux

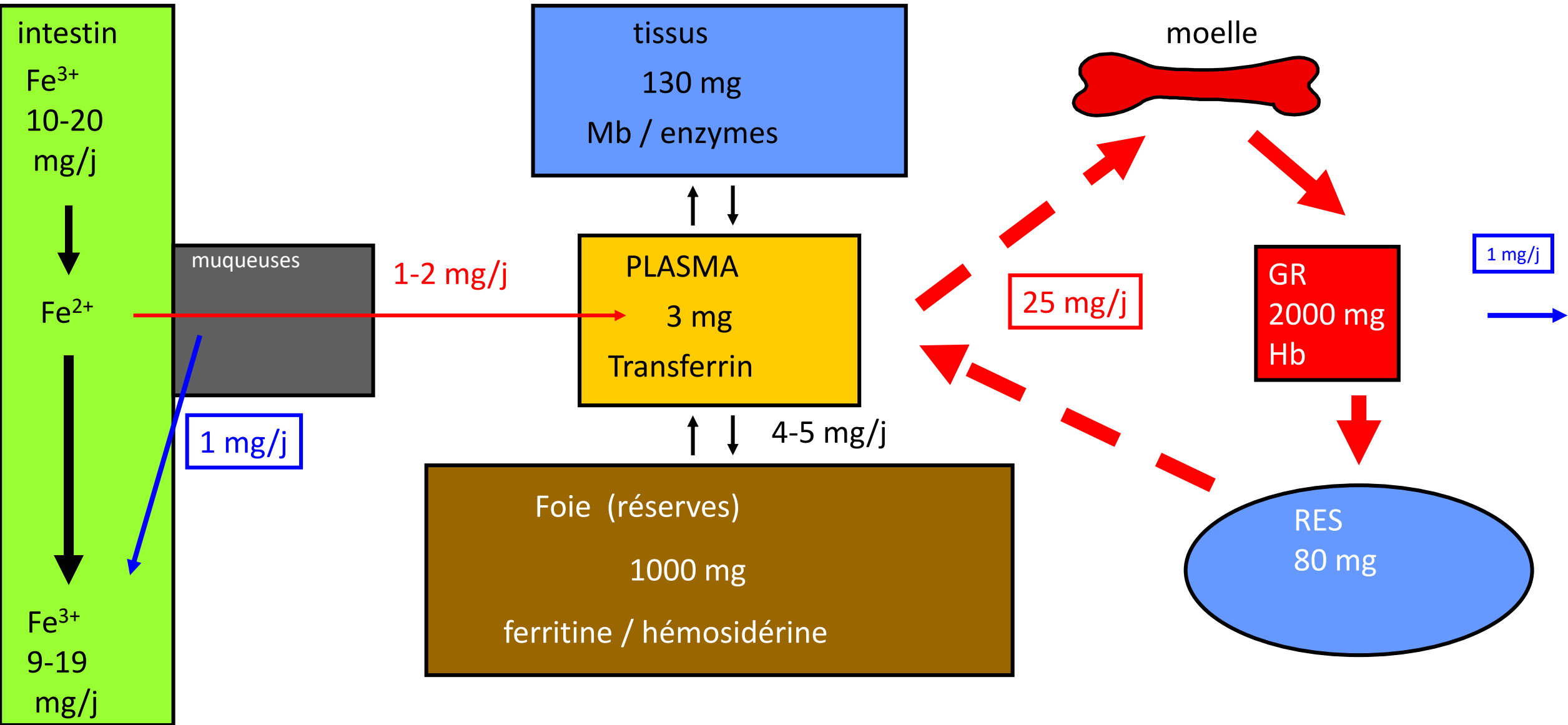
- DMT1 (dimethyl transporter)
- Cytochrome b duodéal (Dyct1)
- Ferroportine
- Héphaestine
- Hépcidine
- Hémojuvéline
- Erythroferrone

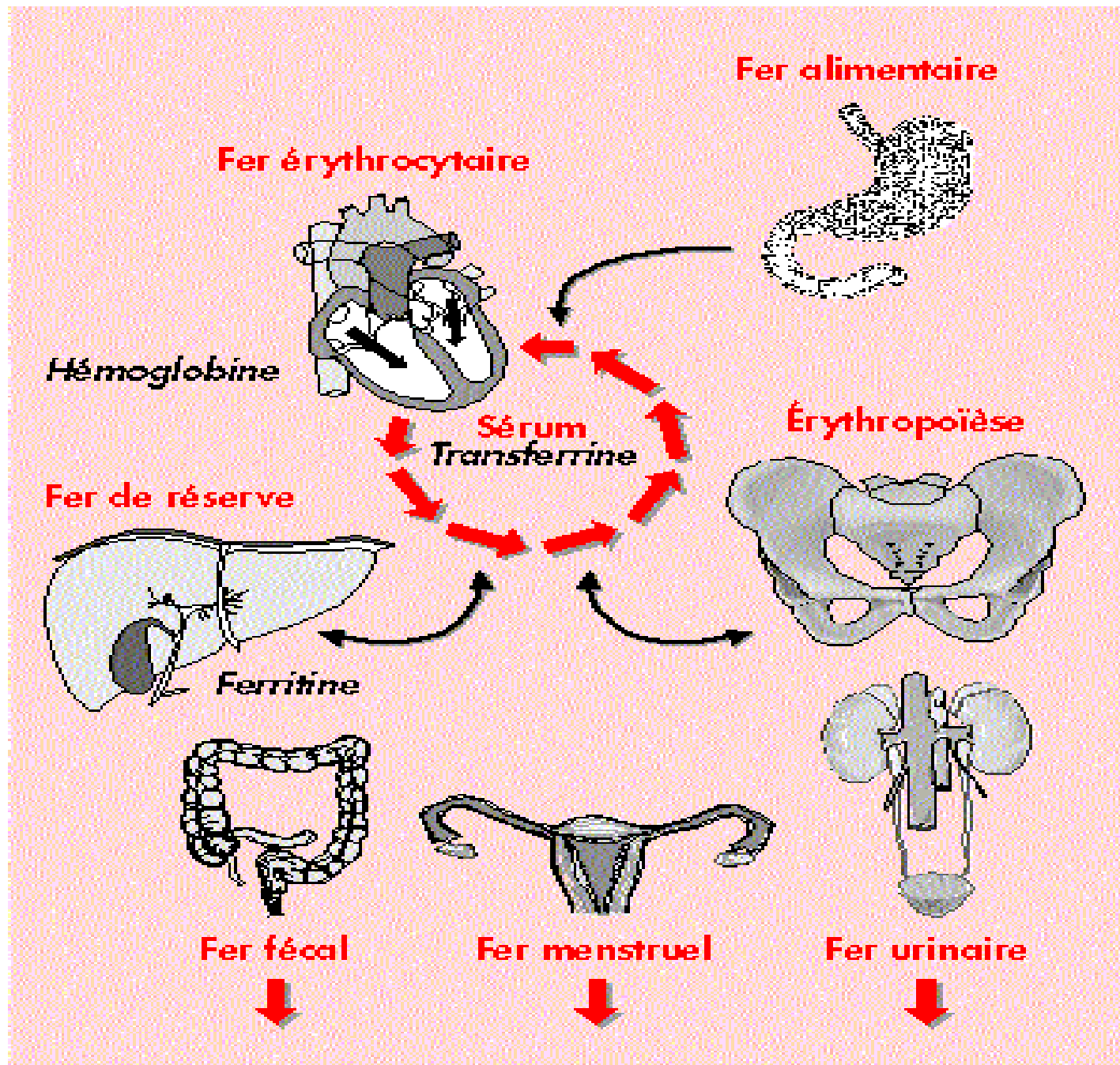
Le fer : élément paradoxal

- Indispensable à toute forme de vie :
 - essentiel pour assurer le transport d'oxygène,
 - catalyser les réactions de transfert d'électrons,
 - synthèse de l'ADN.

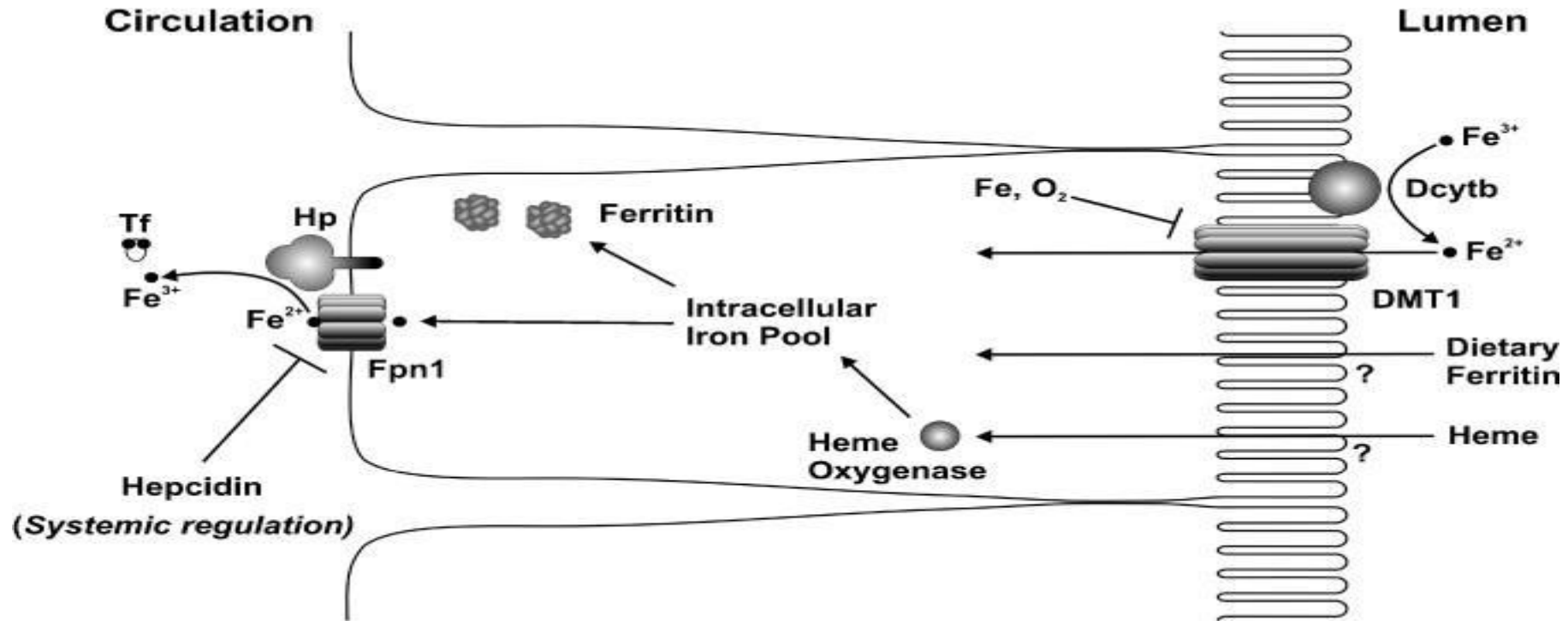
- Le fer, élément toxique :
 - réaction avec l'oxygène,
 - catalyse la production de radicaux libres.

Le fer est véhiculé dans les liquides biologiques à travers les membranes cellulaires par l'intermédiaire de nombreuses protéines pour le rendre facilement disponible et non toxique.





Absorption intestinale



Absorption du fer

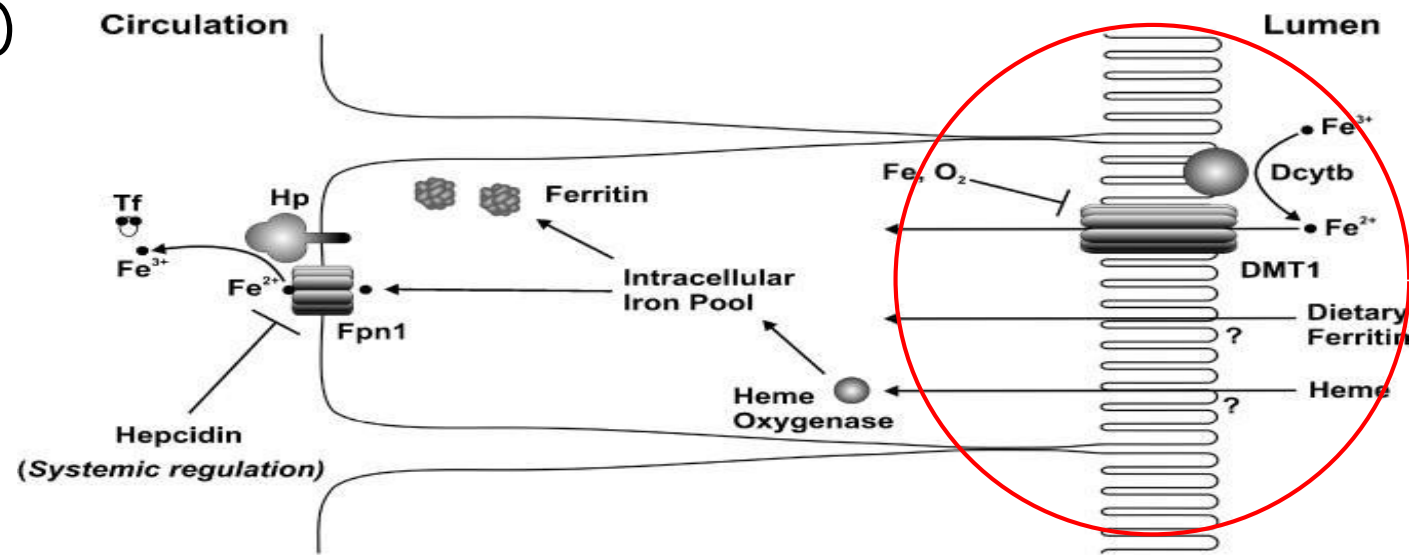
- Le fer peut entrer dans les cellules par 2 voies principales :
 - durant la vie fœtale à travers le placenta,
 - à travers les cellules intestinales dans la période postnatale.
- Le fer doit être disponible rapidement lors d'un accroissement des demandes (saignements, grossesse).
- Des mécanismes de limitation de l'absorption sont mis en jeu lorsque les stocks sont suffisants.

Absorption du fer (2)

- La quasi-totalité de l'absorption martiale a lieu au niveau du duodénum.
- Le fer alimentaire est présent sous 2 formes :
 - héminique # 10 % (viandes, poissons ...)
 - non héminique # 90 % (céréales, fruits, légumes et les produits laitiers)
- Le fer ne peut être absorbé qu'à l'état ferreux au niveau de la bordure en brosse du duodénum.
- Le rendement d'absorption :
 - fer héminique 10 à 30 %
 - fer non héminique 1 à 5 %

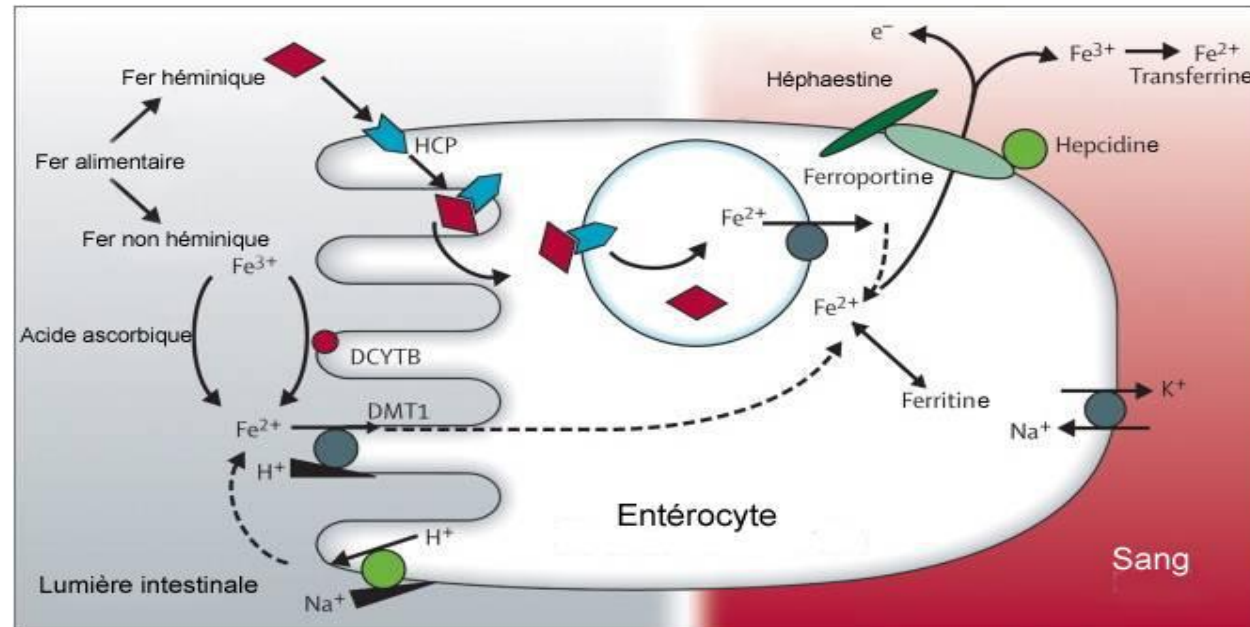
Absorption du fer (3)

- Le cytochrome b duodénal (**Dcyt**) réduit le fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}).
- Cette enzyme fonctionne en milieu acide :
 - carence martiale d'absorption lors d'utilisation au long cours d'anti-acide
 - diminution de l'absorption par tétracyclines, aliments riches en fibres et composés phénoliques (café, thé)



Passage du fer dans l'entérocyte

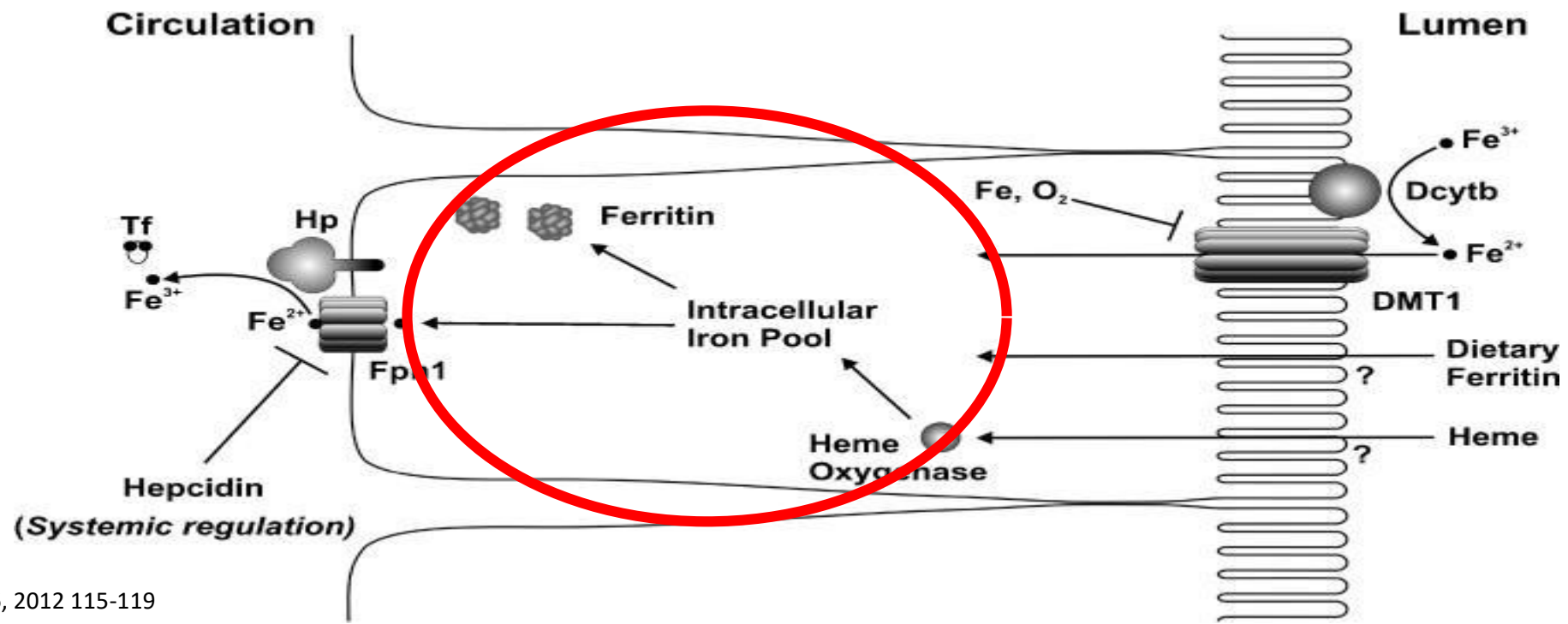
- La bordure en brosse du duodénum exprime une grande quantité de **DMT-1** (divalent metal ion transporter 1) pour le transport du fer réduit.
- L'absorption de l'hème et de la ferritine est moins bien connue : probablement par endocytose.



Dans l'entérocyte

Deux possibilités :

- le fer est stocké en intracellulaire sous forme de ferritine,
- le fer est exporté dans le plasma par la ferroportine (FPN).

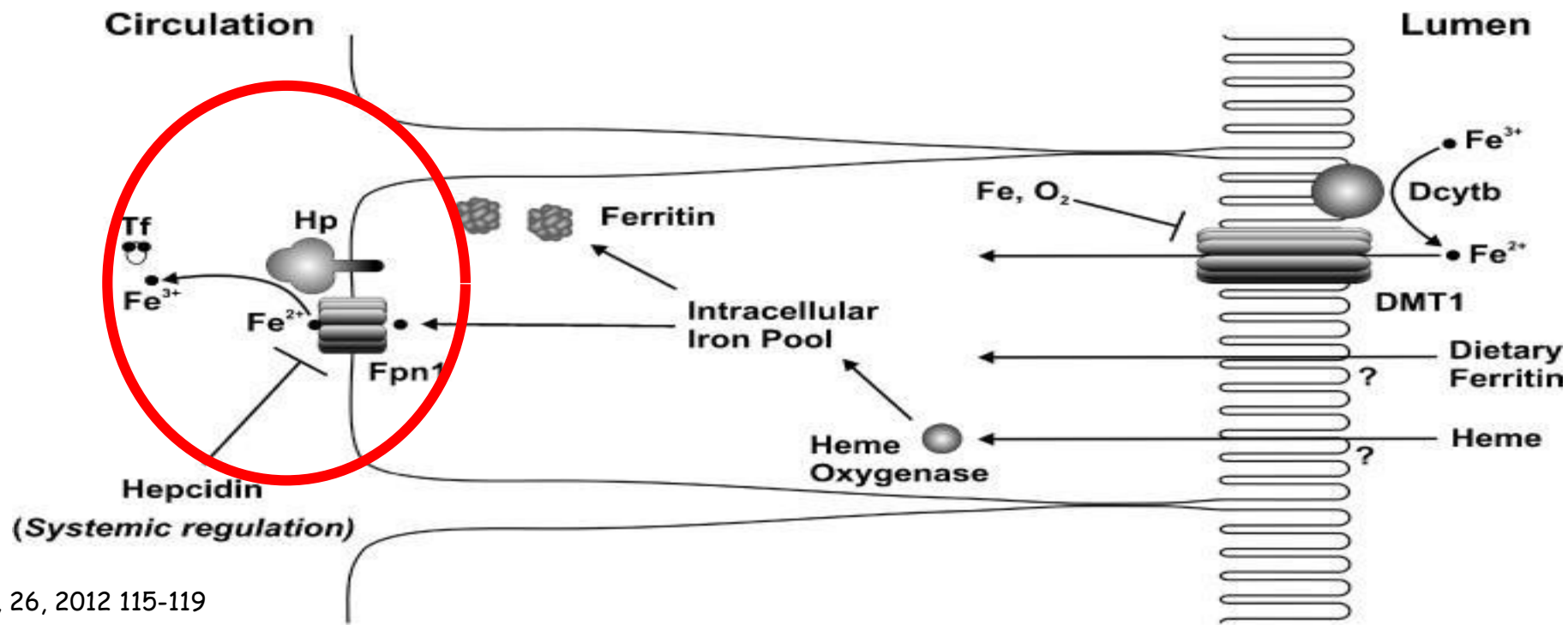


Passage dans la circulation

- **Ferroportine** : protéine transmembranaire de la paroi latéro-basale de la membrane des entérocytes.
- Seule protéine exportatrice du fer de la cellule vers la circulation connue dans le règne animal.
- La délétion de la ferroportine entraîne une accumulation de fer dans l'entérocyte.
- La ferroportine transporte le fer à l'état ferreux dans la circulation.

Passage dans la circulation (2)

- La fixation sur la transferrine se fait sous forme ferrique :
 - via une héphaestine oxydase de la membrane cellulaire,
 - par la céruloplasmine plasmatique.

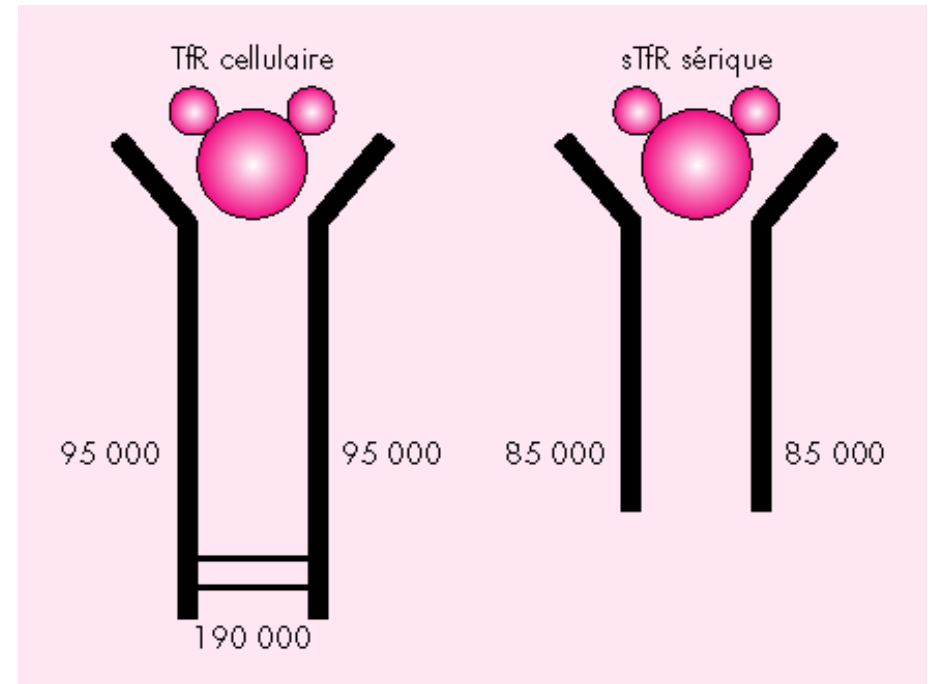


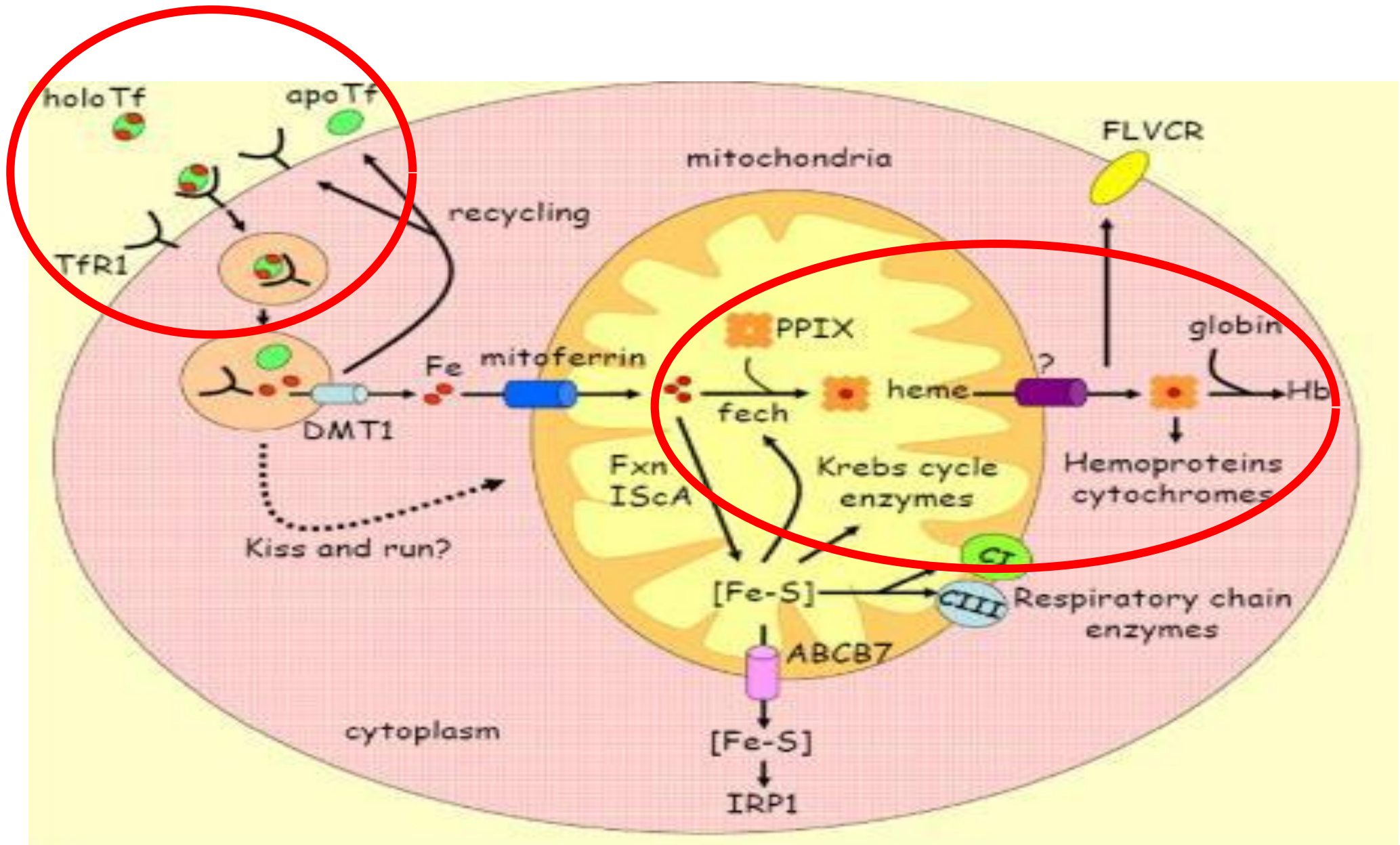
Fer et érythropoïèse

- Environ 25 mg de fer sont utilisés chaque jour pour la production d'environ $200 \cdot 10^9$ nouveaux globules rouges.
- Catabolisme des globules rouges vieillissants.
- Recyclage du fer hémérique par les macrophages après phagocytose.

Fer et érythropoïèse (2)

- Fixation du complexe Fe^{3+} -Tf sur le récepteur de la Tf (TfR1).
- TfR1 fortement exprimée sur les progéniteurs érythroïdes de la moelle osseuse, d'autres cellules de l'organisme, ainsi que des cellules cancéreuses.
- Le fer est adressé à la mitochondrie pour participer à la synthèse de l'hème dans la dernière étape enzymatique de la synthèse des porphyrines.



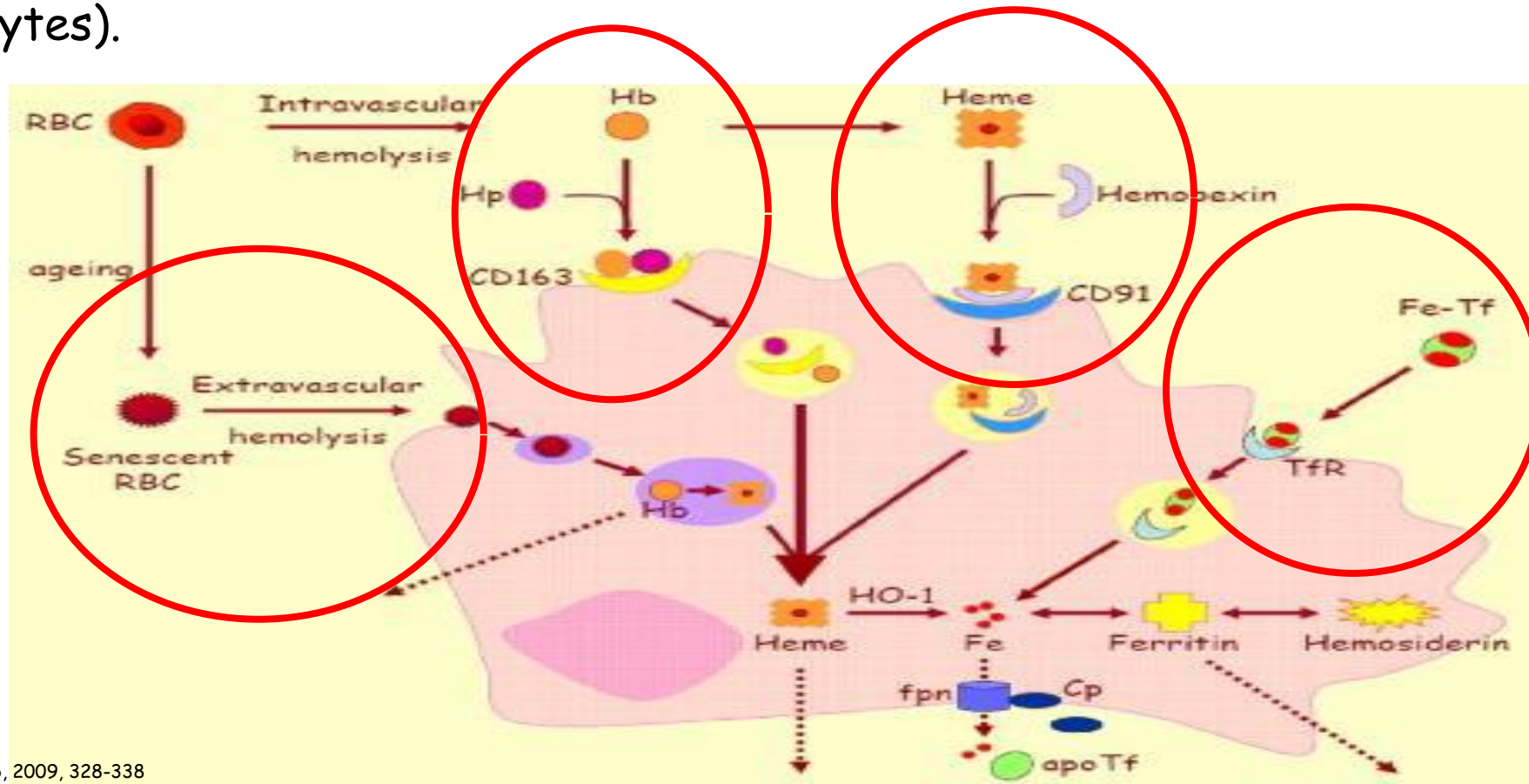


Fer et macrophages

- Les macrophages tissulaires sont des responsables majeurs du recyclage du fer et de la redistribution.
- La source principale provient des érythrocytes vieillissants et de leur recyclage.
- Stockage du fer dans les macrophages : plusieurs mécanismes :
 - hémolyse intravasculaire : Hb + haptoglobine,
 - hème + hémopexine,
 - fer-Tf+TfR1,
 - endocytose.

Devenir du fer dans les macrophages

- Mise en réserve du fer sous forme de ferritine ou d'hémosidérine.
- Exportation du fer par la ferroportine des macrophages (mécanisme identique à celui des entérocytes).



Stockage du fer dans le foie

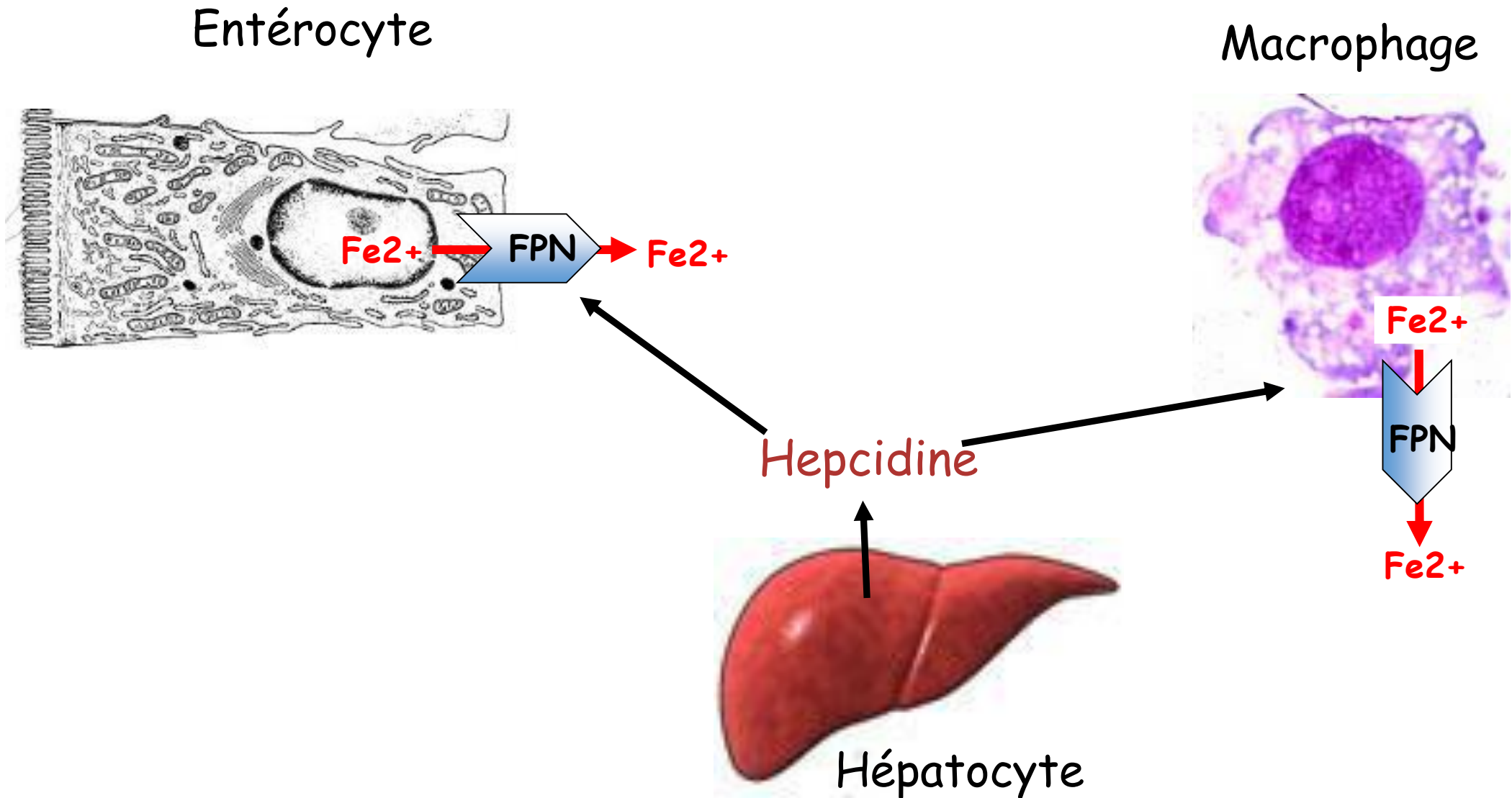
- Principal organe de stockage du fer.
- Le foie joue un rôle central dans l'hémostasie du fer par la synthèse de l'hepcidine.

Rôle central de l'hepcidine dans le métabolisme du fer

- Peptide produit par les hépatocytes qui régulent la concentration du fer plasmatique.
- L'hepcidine régule négativement la sortie du fer de la cellule vers le plasma dans les entérocytes et les macrophages, où elle se fixe sur la FPN et entraîne son internalisation et sa dégradation dans les lysosomes.



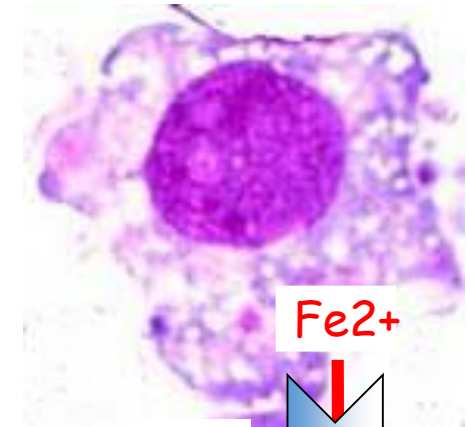
Contrôle du flux du fer par l'hepcidine



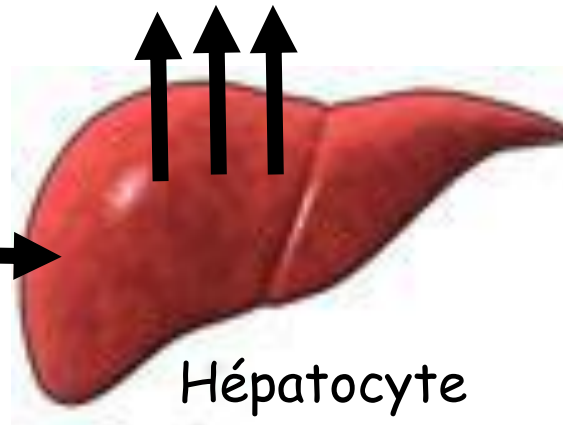
Contrôle du flux du fer par l'hepcidine

Entérocyte

Macrophage



Hepcidine



- Inflammation
- Infection
- Surcharge en fer



Hépatocyte

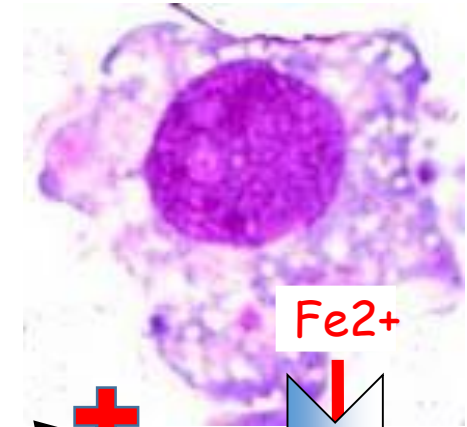
Contrôle du flux du fer par l'hepcidine

Entérocyte

Macrophage

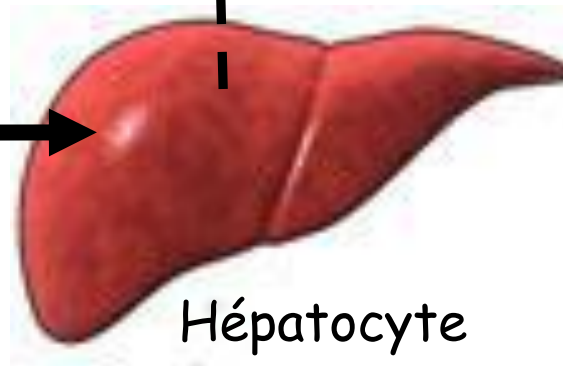


Fe^{2+} → FPN → Fe^{2+}



Fe^{2+} → FPN → Fe^{2+}

Hepcidine



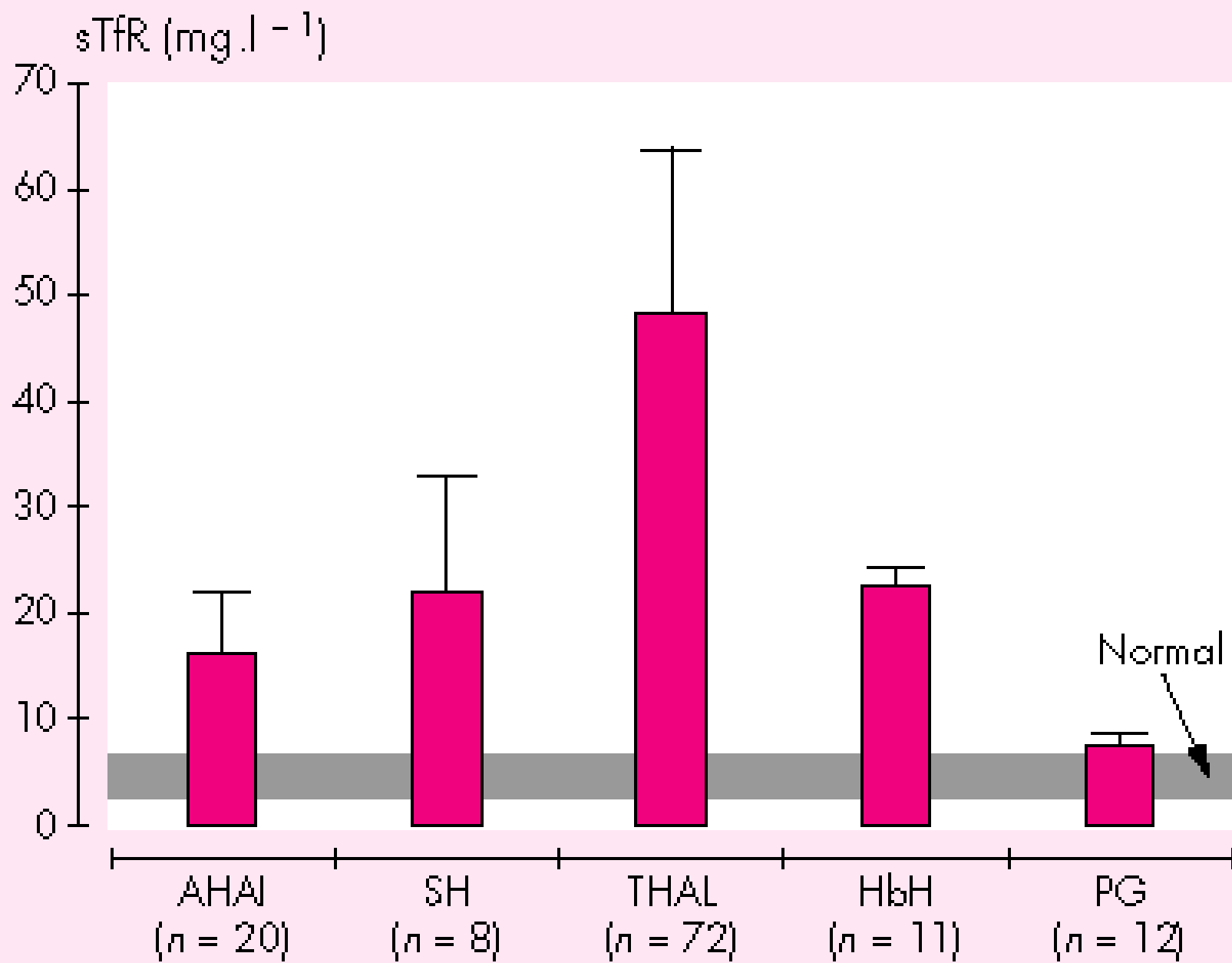
Hépatocyte

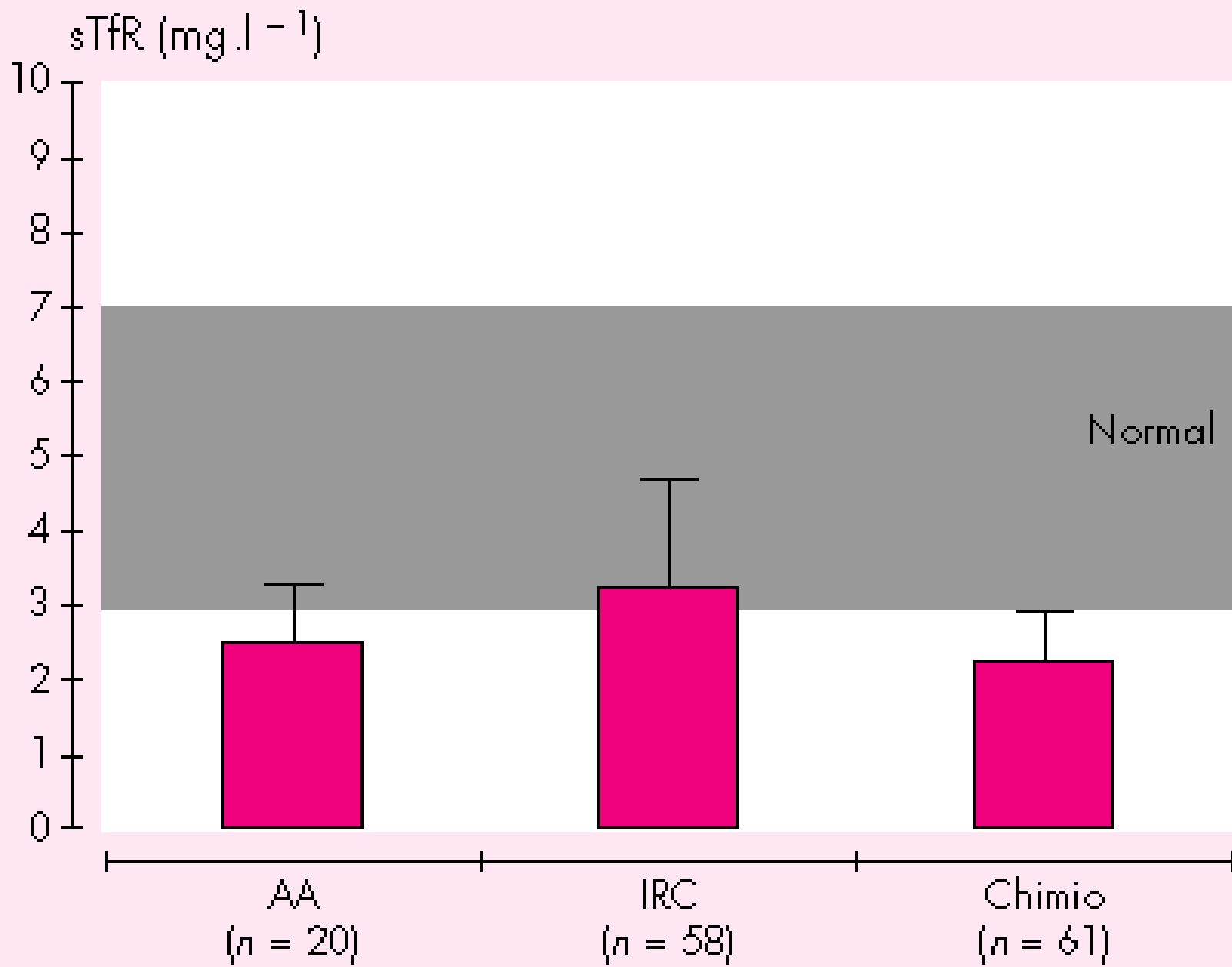
- Carence en fer
- Hypoxie
- Anémie
- Erythropoïèse inefficace
- EPO
- Hémojuvénine

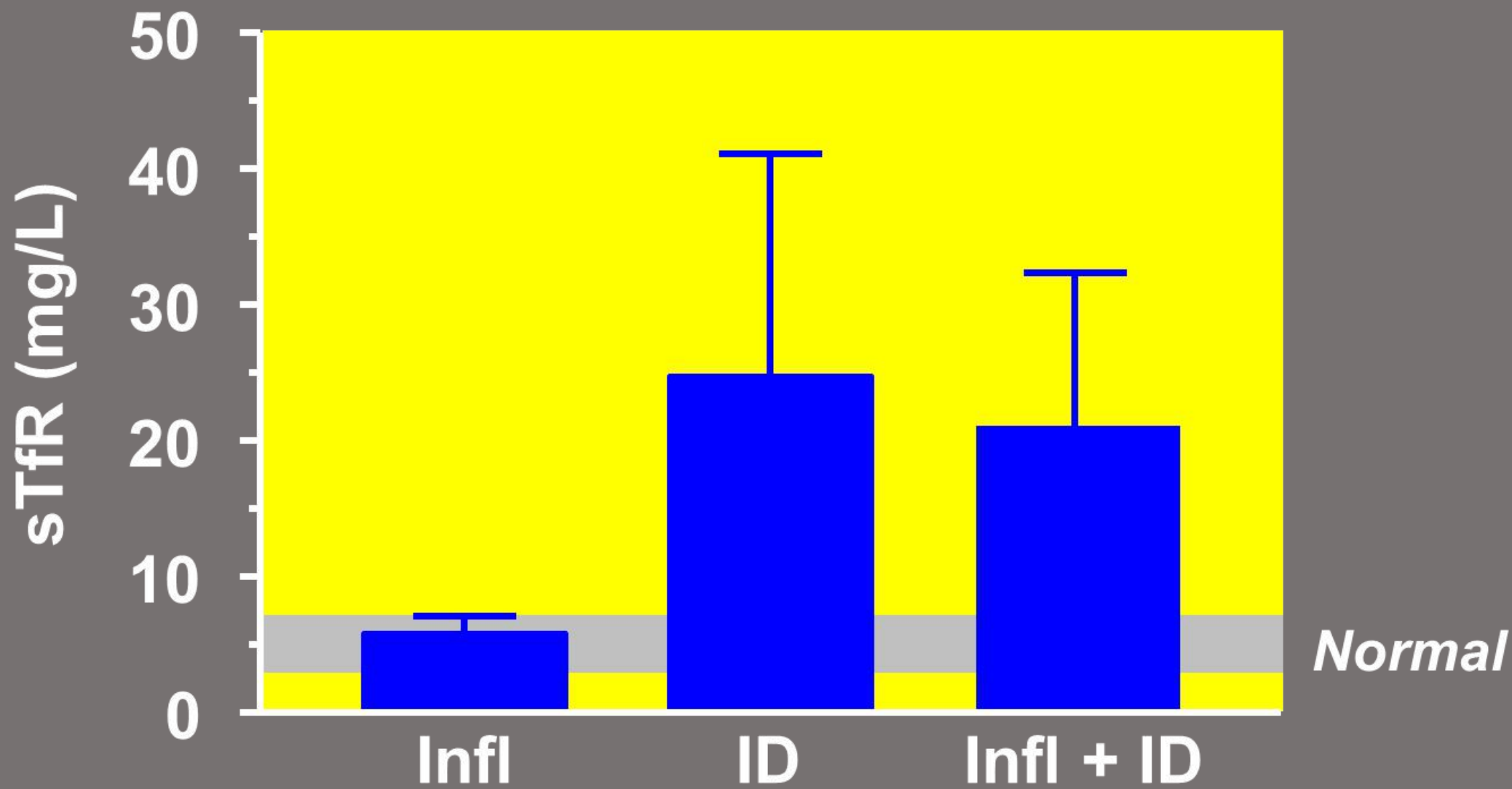


Diagnostic biologique de la carence en fer

- Fer sérique
- Transferrine (capacité de fixation)
- Saturation de la transferrine
- La ferritine, les récepteurs solubles de la transferrine (sTfR) et le sTfR/log ferritine sont des bons paramètres pour l'évaluation de la carence en fer



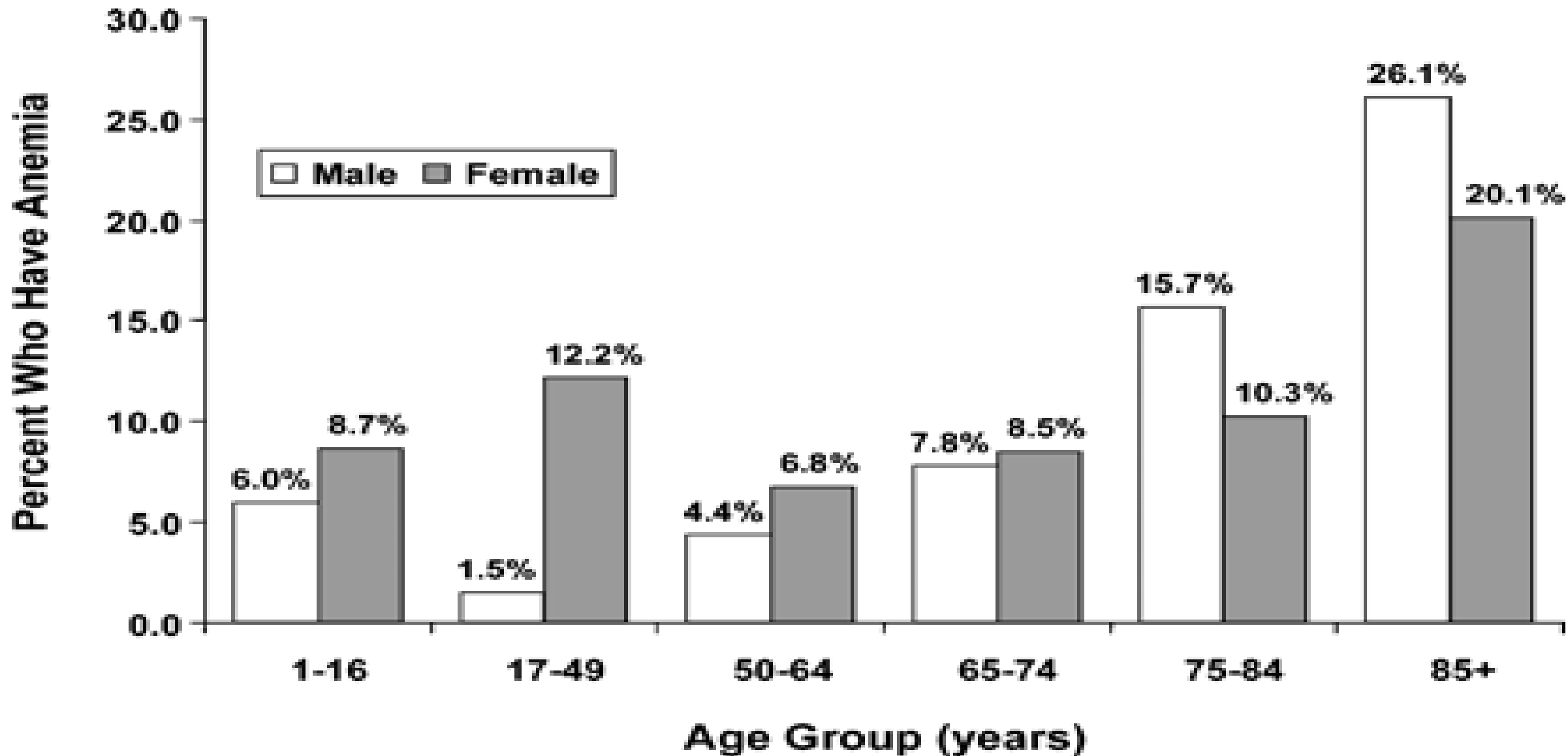




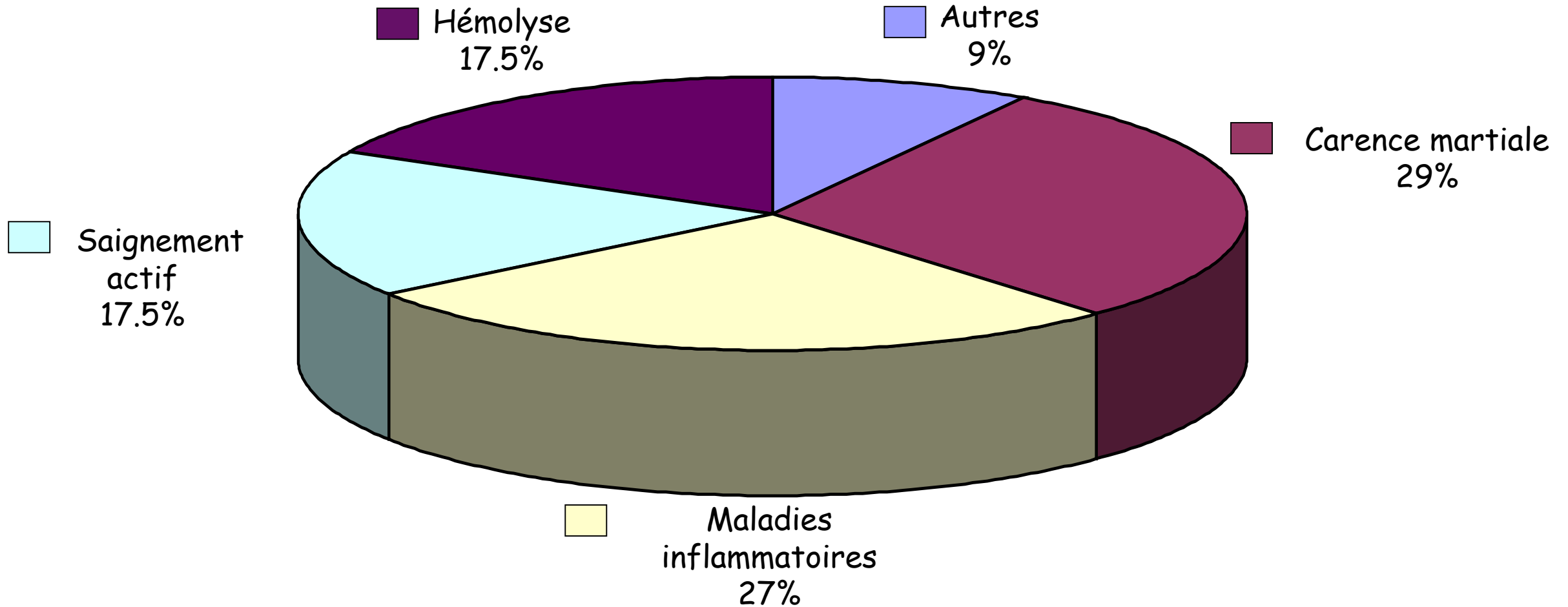
Prévalence de la carence en fer

- La carence alimentaire la plus fréquente
- 2% des hommes jusqu'à 60 ans
- 4% des hommes de plus de 70 ans
- 9- 12 % des femmes

Prevalence of anemia for men and women across the full age spectrum. (Guralnik JM et al Blood 2004;104:2263)



Principales causes de l'anémie



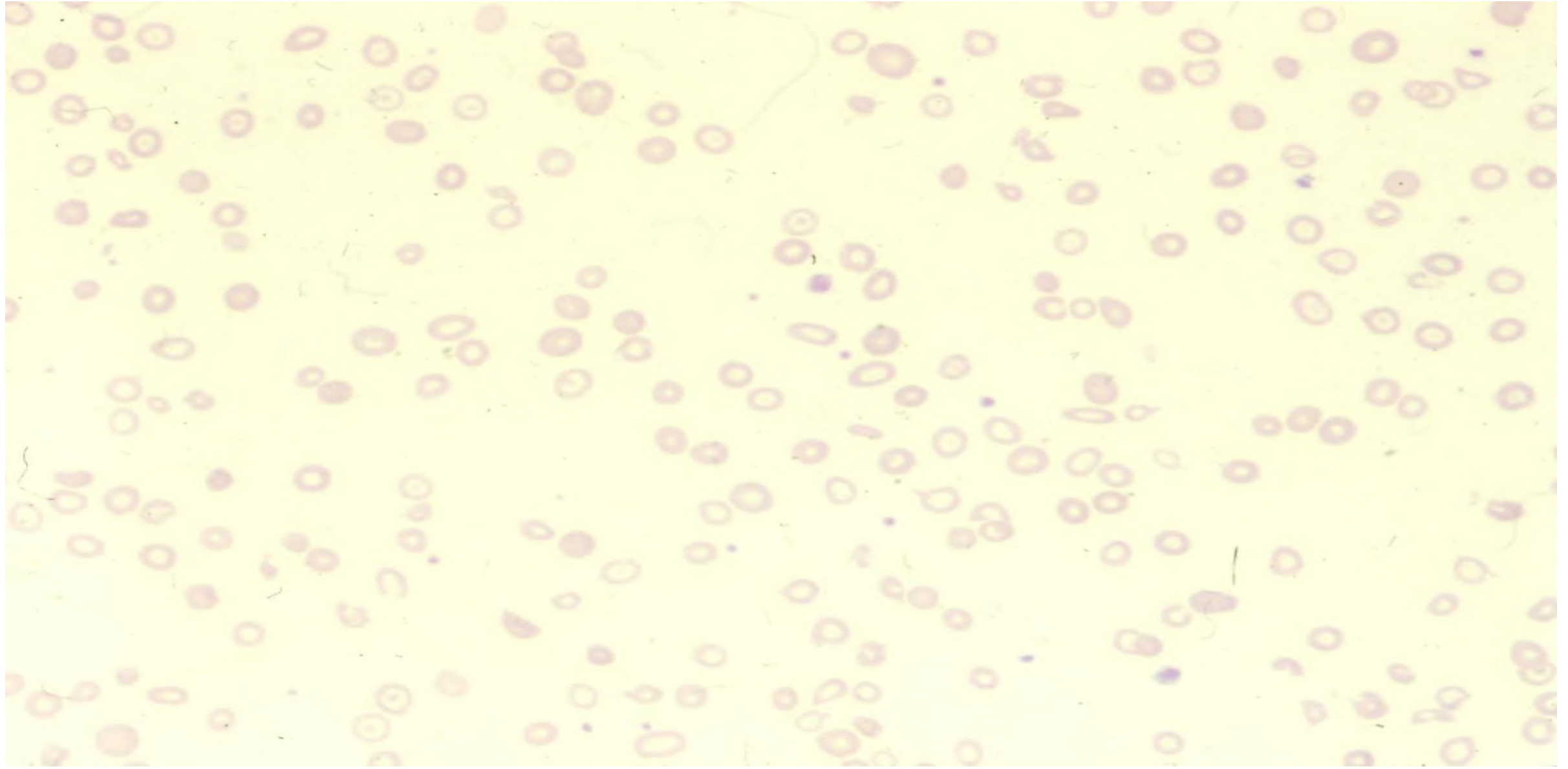
Causes des carences martiales

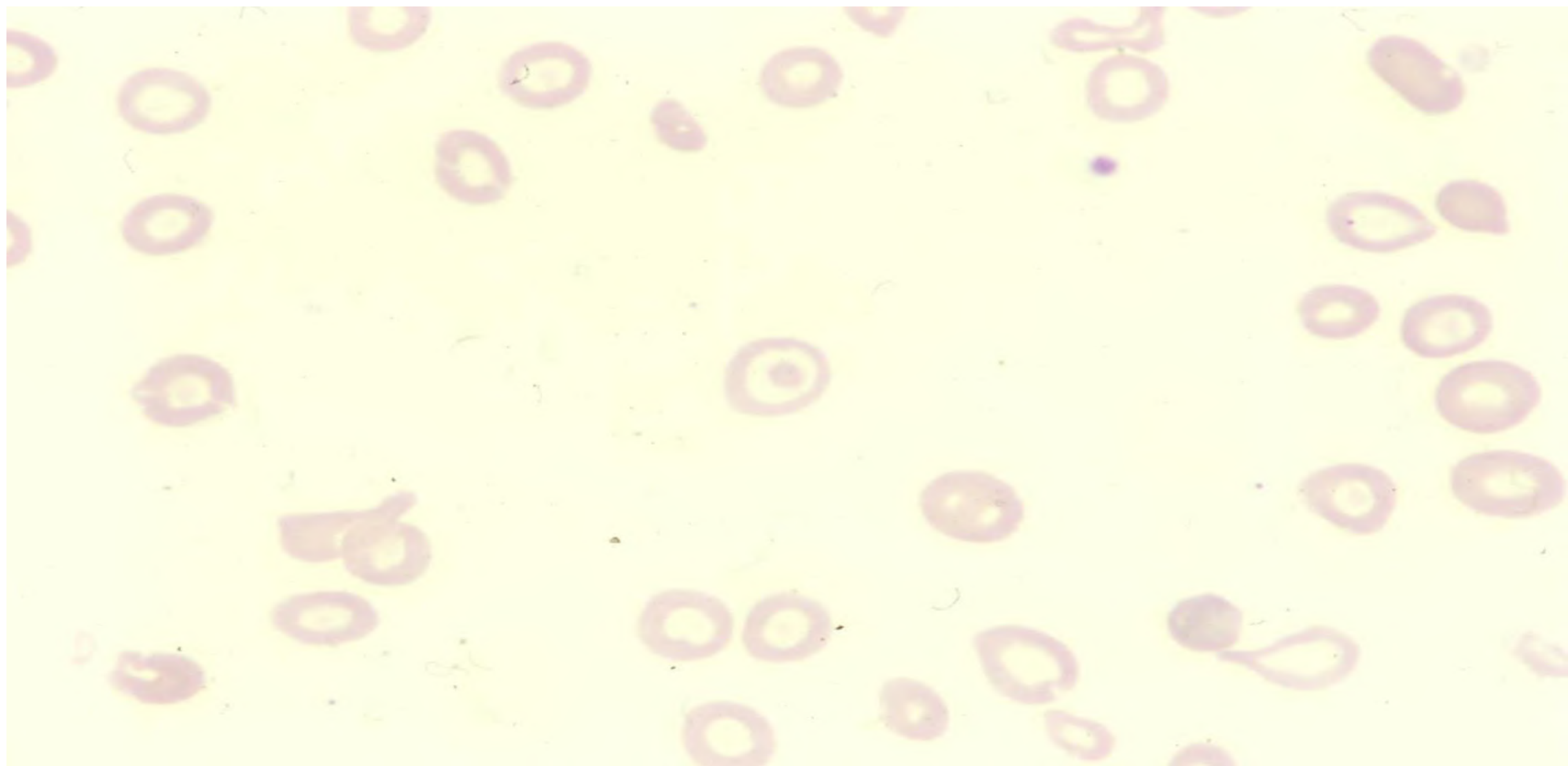
Apports insuffisants

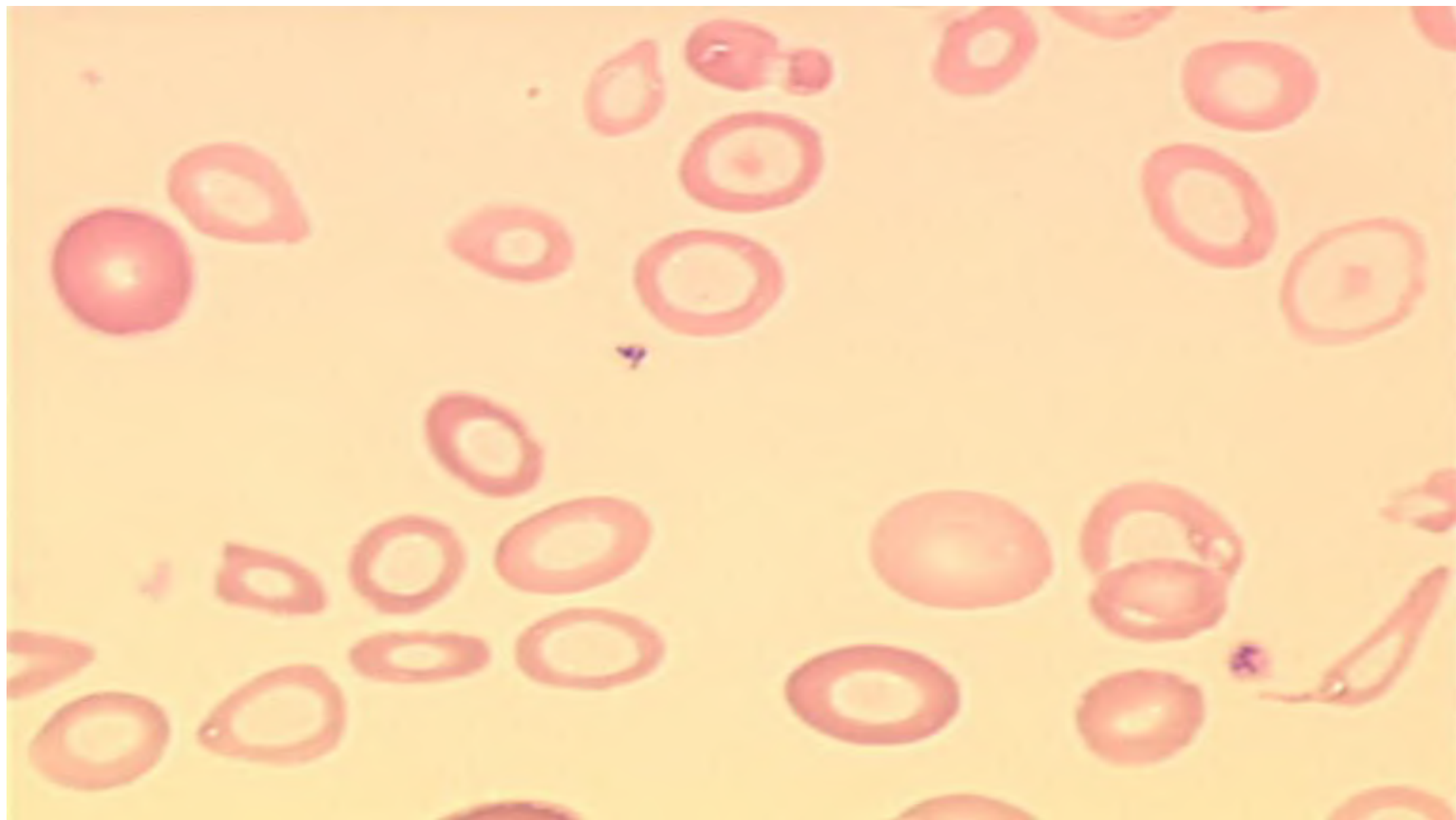
- Apport
 - Gériatrie
 - Régimes / Habitudes alimentaires
- Absorption
 - Coeliaquie
 - Chirurgie
 - Interaction (médicaments, aliments)
 - Gastrite auto-immune
- Utilisation augmentée
 - Grossesse
 - Croissance

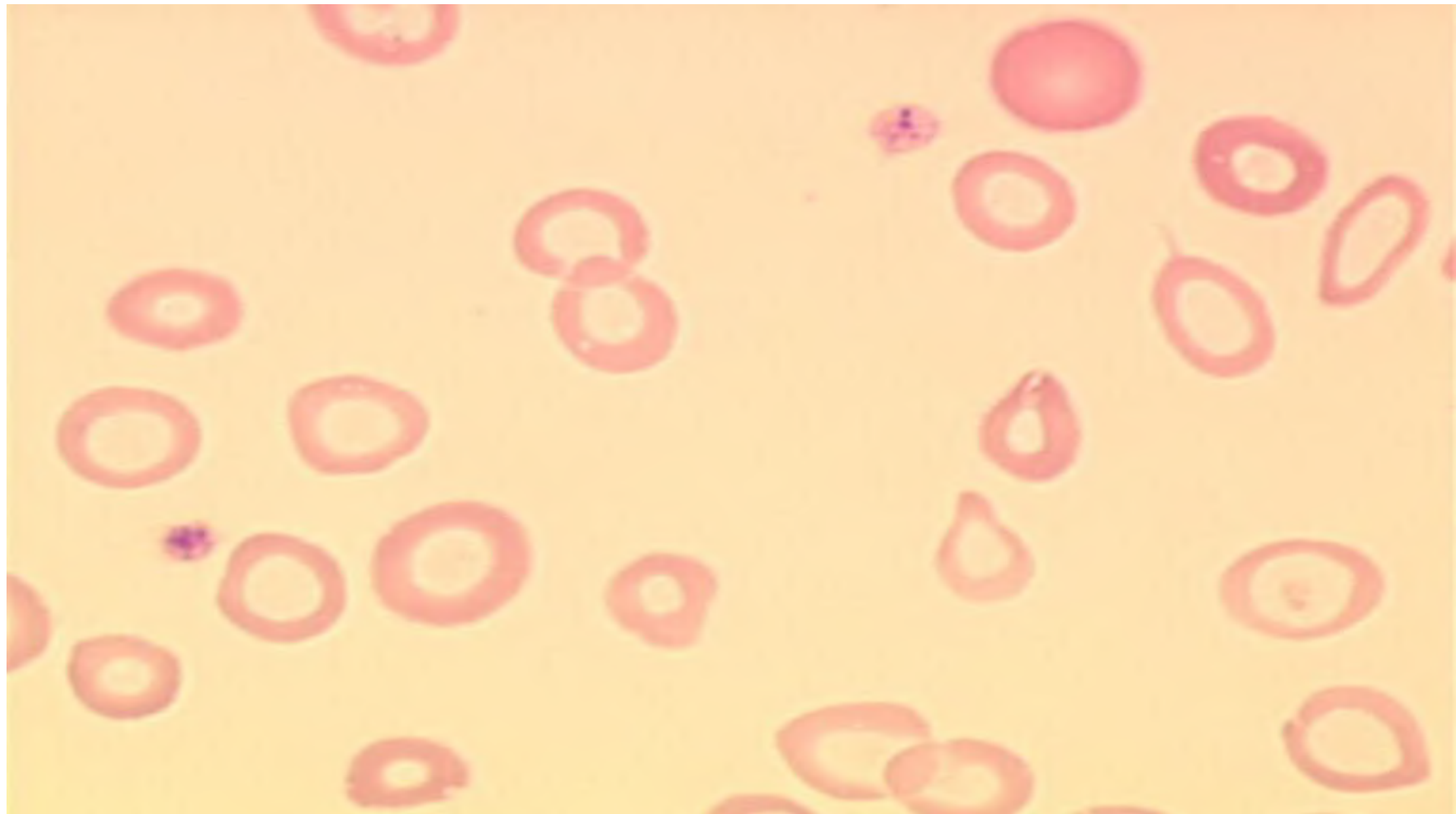
Pertes

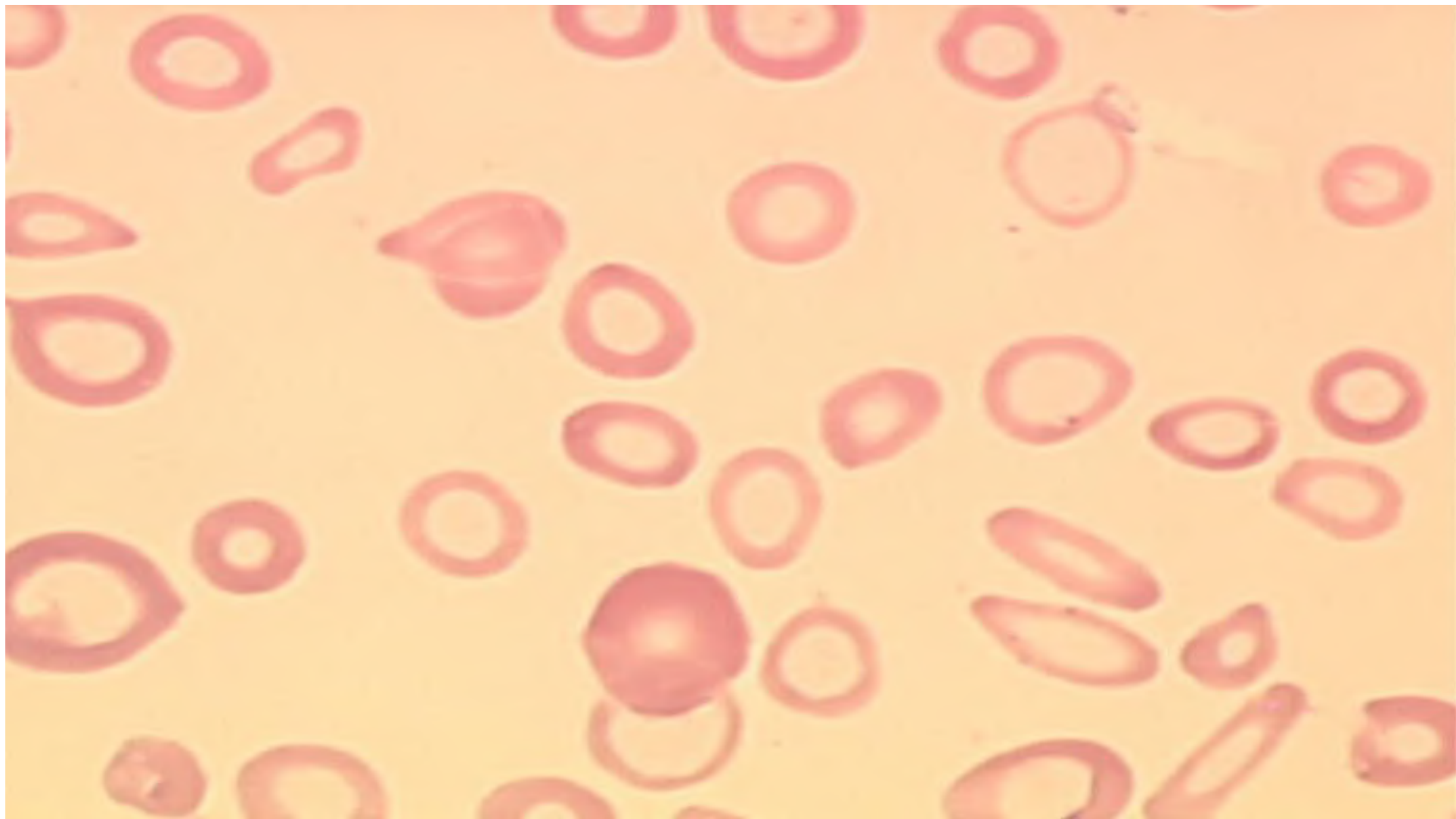
- Spoliation
 - Tractus GI
 - Bilan (ulcères, angiodysplasie, Recto colite..)
 - Helicobacter pylori
 - Rendu Osler Weber
 - Urogénital
 - règles
 - Méno/métrorragies
- Hémosidérine urinaire
 - Hémolyse intravasculaire











Principales manifestations cliniques d'une carence martiale

- Fatigue
- Diminution de la tolérance à l'exercice
- Tachycardie
- Manifestations dermatologiques
- Diminution des performances intellectuelles
- Dysphagie
- Dépression
- Restless legs syndrome

Syndrome des jambes sans repos

- Restless Legs Syndrome (RLS)
- Syndrome d'impatiences musculaires de l'éveil
- Willis-Ekbom disease

Syndrome des jambes sans repos (définition)

1. Besoin de bouger les jambes associé à des sensations désagréables. Parfois les membres supérieurs peuvent être concernés.
2. Aggravation des symptômes lors du repos ou d'inactivité.
3. Amélioration des symptômes lors des mouvements.
4. Apparition ou aggravation des symptômes la nuit.

Syndrome des jambes sans repos

Echelle de sévérité du SJSR de l'International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)

Dix critères évalués chacun entre 0 et 4

1 à 10 : légère

11 à 20 : modéré

21 à 30 : sévère

31 à 40 : très sévère

- Diminution du « fer » au niveau intracérébral.
 - Diminution du fer au niveau de la substance noire.
 - Diminution de la concentration de la ferritine H.
 - Augmentation de la concentration de la transferrine.

- Relation entre la concentration de fer et la dopamine.
 - Le fer comme cofacteur de la tyrosine hydroxylase dans la synthèse de la dopamine.

- Composante génétique du SJR : transmission autosomique dominante.

Facteurs favorisant le SJSR :

- Déficit en fer

Administration de fer si ferritine < 50 µg/l (100 µg/l ?).

- Insuffisance rénale

6 à 80 % des patients hémodialysés associés à une carence en fer.

- Grossesse

± 30 % des cas, surtout au 3^{ème} trimestre de la grossesse.

- Polyneuropathie

- Médicaments

Neuroleptiques, antidépresseurs ...

Prise en charge thérapeutique

Traitement de la cause

- Médicaments
- Insuffisance rénale : les symptômes peuvent disparaître peu de temps après la transplantation
- Après l'accouchement, les symptômes peuvent se corriger rapidement

Prise en charge thérapeutique

Traitement pharmacologique

- Agents dopaminergiques: L-Dopa + inhibiteur de la décarboxylase, pramipexole, ropinirole, rotigotine
- Antiépileptiques: carbamazépine, ac. valproïque, gabapentine, prégabaline
- Opiacés: codéine, oxycodone
- Benzodiazépines: Clonazépam

Prise en charge thérapeutique

Traitement de la carence martiale

- Fer oral est recommandée quand le taux de ferritine est $< 50 \mu\text{g/l}$ ou quand le coefficient de saturation de la transferrine est inférieur à 20 %.
- Fer IV en injection unique possible même si ferritine proche de la normale

L'amélioration des symptômes peut ne pas se manifester avant 4 à 8 semaines après l'administration du traitement martial.

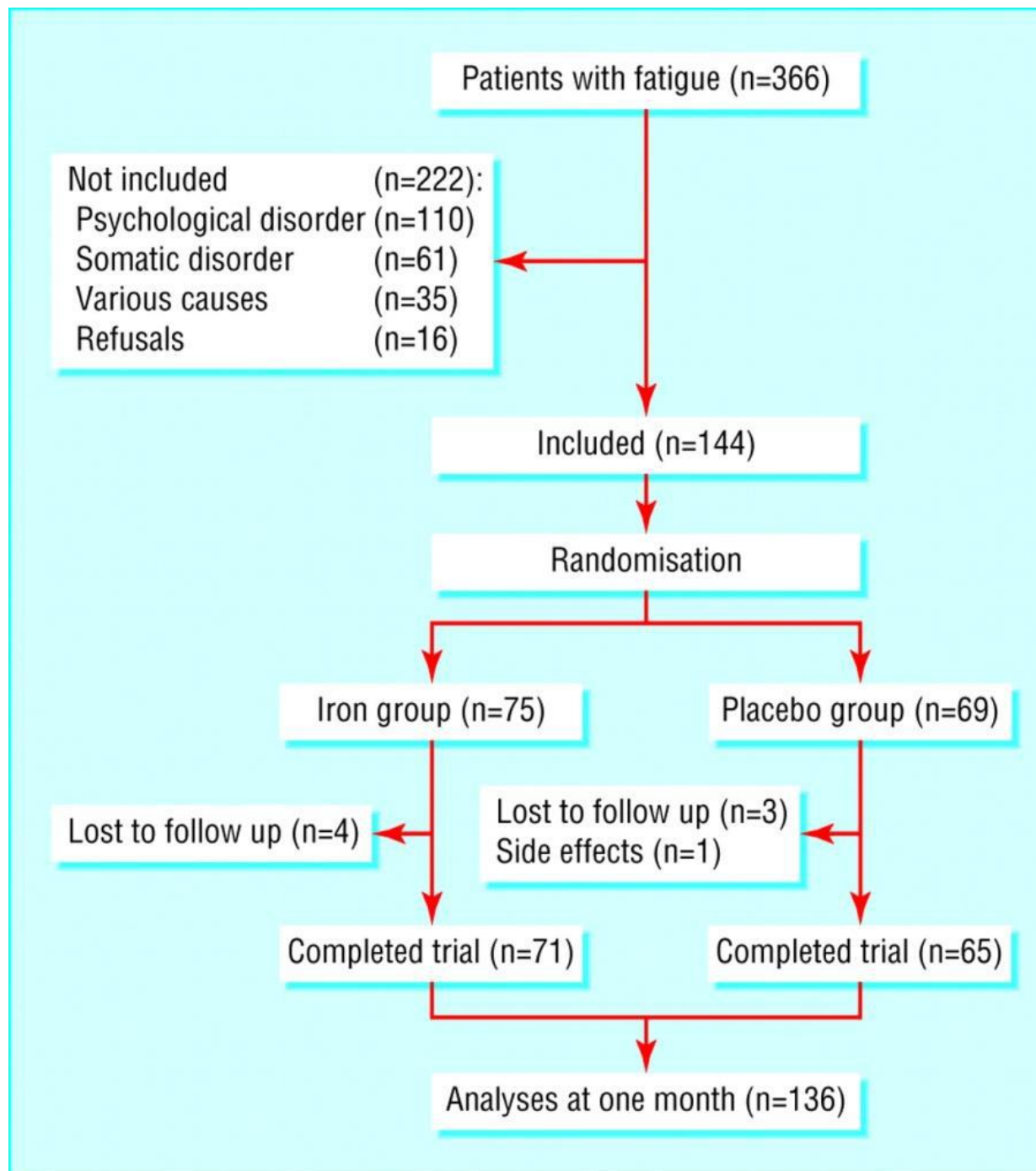
Fatigue

- La fatigue est une plainte très fréquente en consultation de médecine générale.
- Les étiologies sont très nombreuses dont les anémies par carence martiale mais aussi les carences en fer sans anémie.

- Verdon et al. BMJ 2003
 - 366 patientes / 144 incluses.
 - 2 groupes : Tardyferon versus placebo.
 - Echelle de fatigue : 0 à 40.

Résultats

Diminution de la fatigue jusqu'à 40 % pour le groupe traité par Tardyferon 80 mg/jour et 22 % pour le groupe traité par placebo.



	Iron group (n=71)	Placebo group(n=65)
Age (years)	36.1 (9.9)	34.6 (11.5)
Serum ferritin concentration ($\mu\text{g/l}$)	30.4 (31)	29.2 (28)
Haemoglobin concentration (g/l)	135.4 (9.5)	136.5 (10.4)
Fatigue scale (1-10 points)*	6.4 (1.6)	6.5 (1.5)
Multi-item fatigue questionnaire†	18.9 (8.9)	20.7 (8.1)
Depressive mood†	8.7 (7.5)	8.2 (6.5)
Anxiety†	7.8 (6.8)	7.5 (6.5)

*Visual analogue scale.

†Score of 0 to 40 points.

Type of therapy	No of women	Level of fatigue*				
		Baseline	One month	Decrease	Difference (95% CI)	P value
Iron	71	6.4 (1.6)	4.5 (1.9)	1.82 (1.7)	0.97 (0.32 to 1.62)	0.004
Placebo	65	6.5 (1.5)	5.6 (2.2)	0.85 (2.1)		

*Measured on visual analogue scale.

Changement du niveau de fatigue après un mois chez les femmes recevant du fer ou un placebo pour une fatigue inexpliquée en l'absence d'anémie.

Les valeurs sont des moyennes (écarts-types)

* échelle visuelle

- Vaucher et al. *CMAJ* 2012
 - 243 patientes incluses / 198 randomisées.
 - Tardyferon (102) versus placebo (96).

Résultats

Diminution de la fatigue 48 % versus 29 % pour le groupe traité par placebo.

- La plupart des études portent sur des femmes non ménopausées, sans anémie, présentant une fatigue.
- Traitement oral ou i.v.
- Peu de données chez les hommes présentant une carence martiale et une fatigue.
- Il y aurait un bénéfice principalement lorsque la ferritine est $< 50 \mu\text{g/l}$.

Aspect cognitif

- Parmi les manifestations non hématologiques de la carence en fer sans anémie, on note aussi les diminutions des performances cognitives.
- Mieux investigué chez l'enfant et l'adolescent.
- Moins bien analysé chez l'adulte.

Murray et al. Am J Clin Nutr 2007

- Relation entre le status martial et les capacités cognitives chez la jeune femme.
- Etude groupe contrôle / carence en fer sans anémie / anémie avec carence martiale.
- Placebo versus substitution martiale(160 mg de sulfate de fer) et évaluation à 16 semaines.
- Après 16 semaines, augmentation de 5 à 7x des performances cognitives.
- Amélioration de la vitesse d'exécution des tâches avec correction de l'anémie et de la carence martiale. (Detterman's Cognitive Abilities Test)

Alopécie

- La carence en fer est suggérée comme étant une des causes d'une chute excessive des cheveux chez les femmes.
- Plusieurs études estiment qu'une carence en fer (ferritine basse) pourrait avoir lien entre une chute excessive des cheveux et une ferritine abaissée.
- La valeur de la ferritine au-dessous de laquelle un lien de causalité fort existe est variable :
 - < 10 µg/l
 - 10 à 30 µg/l
 - > 30 ou 40 µg/l
- Pas d'association entre une chute excessive des cheveux chez la femme si la ferritine est > 10 µg/l (Bregy et al).

Glossite et koïlonychie



- Paleur cutanéomuqueuse
- Koïlonychie
- Chéilite angulaire
- Glossite atrophique
- Alopecia areata



- Dans sa forme la plus sévère, le syndrome de Plummer-Vinson ou Kelly Paterson associe :
 - dysphagie
 - anémie (asthénie, pâleur, tachycardie)
 - carence martiale (glossite, chéilite, koilonychie)
- Etiologie inconnue

La carence en fer semble être à l'origine du tableau.
- Amélioration de la symptomatologie (+/-) après traitement martial.

Plummer Vinson syndrome

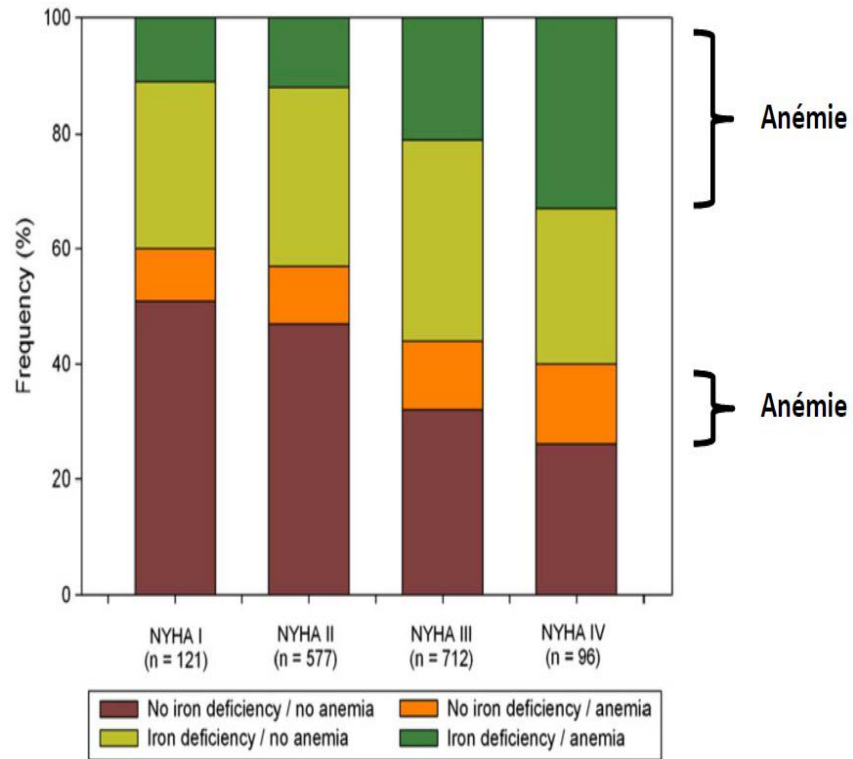
- Paterson Kelly syndrome or Sideropenic Dysphagia
- Post cricoid web in esophagus
- Iron deficiency anemia
- Glossitis
- Koilonychia
- Treatment – Balloon Dilation



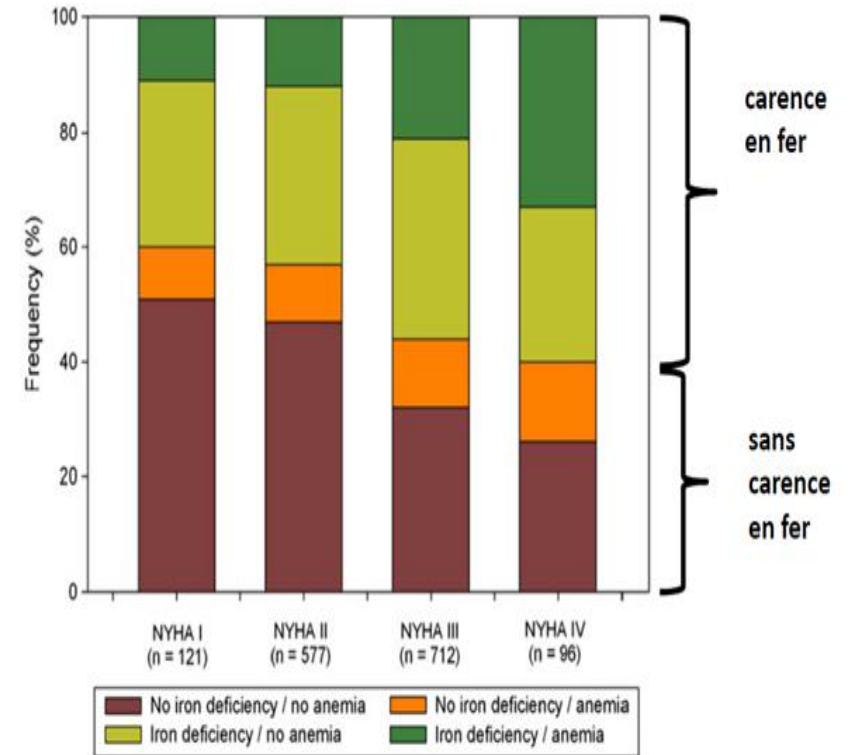
Insuffisance cardiaque

- La prévalence de l'anémie chez les patients avec insuffisance cardiaque (IC) varie selon les caractéristiques cliniques et la population étudiée (5-60 %).
- L'anémie est plus fréquente chez les personnes âgées avec IC avancée, insuffisance rénale, diabète, état inflammatoire.
- Environ 15 % des patients avec IC développent une anémie nouvelle au cours de l'année.
- Même une anémie modérée est associée à une altération de la qualité de vie et la diminution de la survie.
- Le coût d'une hospitalisation pour les patients avec anémie et IC est plus élevé que celui pour les patients avec IC et sans anémie.

Prévalence de l'anémie et de la carence en fer selon l'insuffisance cardiaque

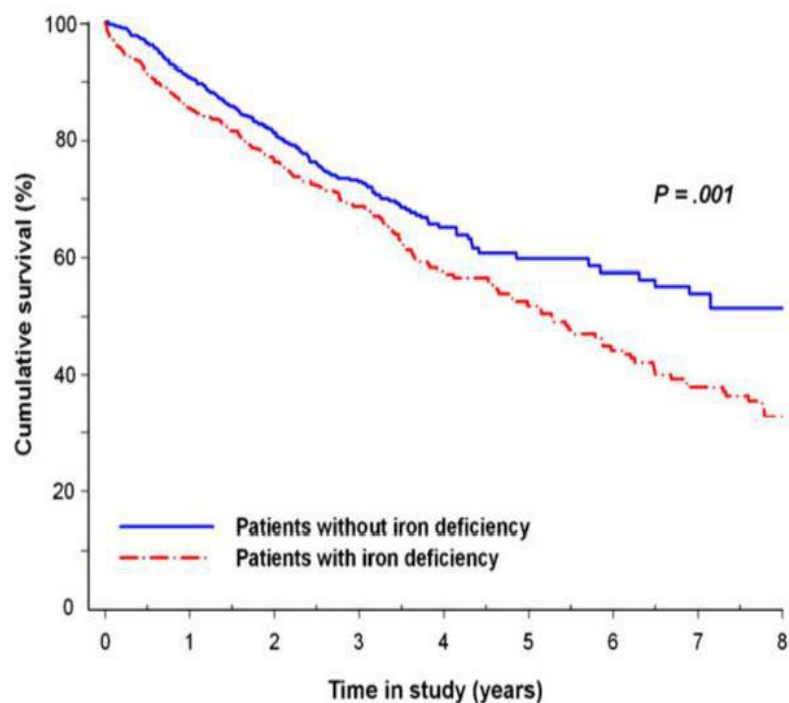


Klip et al. Am Heart J 2013; 165:575-582



Klip et al. Am Heart J 2013; 165:575-582

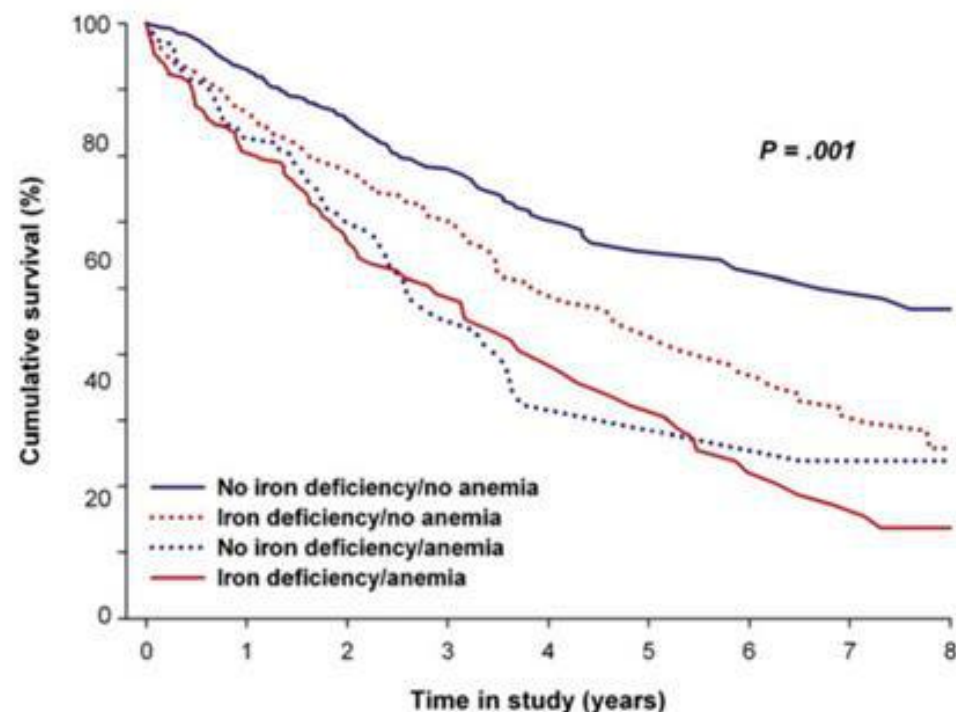
Survie selon la carence en fer et l'anémie



Numbers at risk:

ID absent	753	386	104	63	40
ID present	753	343	100	49	33

Klip et al. Am Heart J 2013; 165:575-582



Numbers at risk:

No ID/no anemia	589	328	86	38	31
ID/no anemia	492	256	76	50	26
No ID/anemia	164	58	18	11	9
ID/anemia	261	87	24	13	7

Klip et al. Am Heart J 2013; 165:575-582

Etude FAIR-HF (Anker S. Eur J Heart Fail 2009)

- Etude randomisée placebo / fer i.v. chez les patients avec IC avec ou sans anémie.

Résultats

- Amélioration de la qualité de vie.
- Amélioration des capacités fonctionnelles à 24 semaines.
- Amélioration de la classe NYHA.

Etude CONFIRM-HF (Eur Heart J 2015)

- Effets à long terme de l'utilisation du fer i.v. chez les patients en IC symptomatiques avec carence en fer.
- Etude multicentrique, double aveugle, contre placebo.
- 304 patients symptomatiques avec FE < 45 %.
- Ferritine < 100 µg/l.

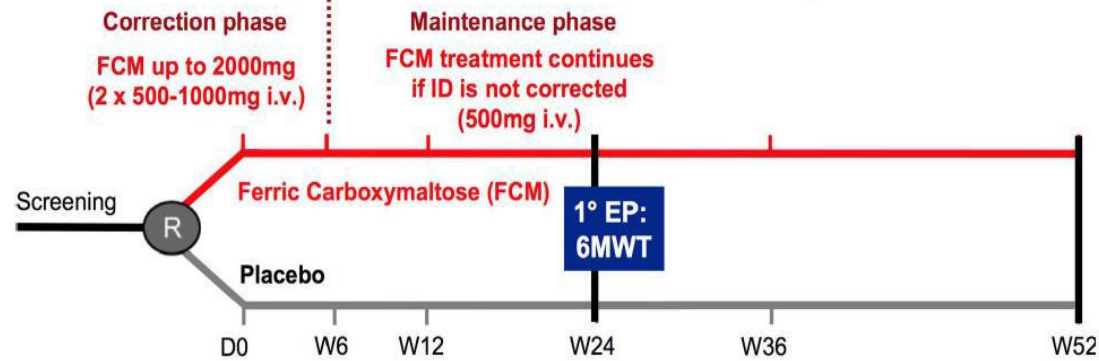
- A un an, le traitement par le carboxymaltose ferrique montre une amélioration des capacités fonctionnelles, des symptômes, de la qualité de vie, et réduit l'hospitalisation des patients en IC.

- **Main inclusion criteria:**

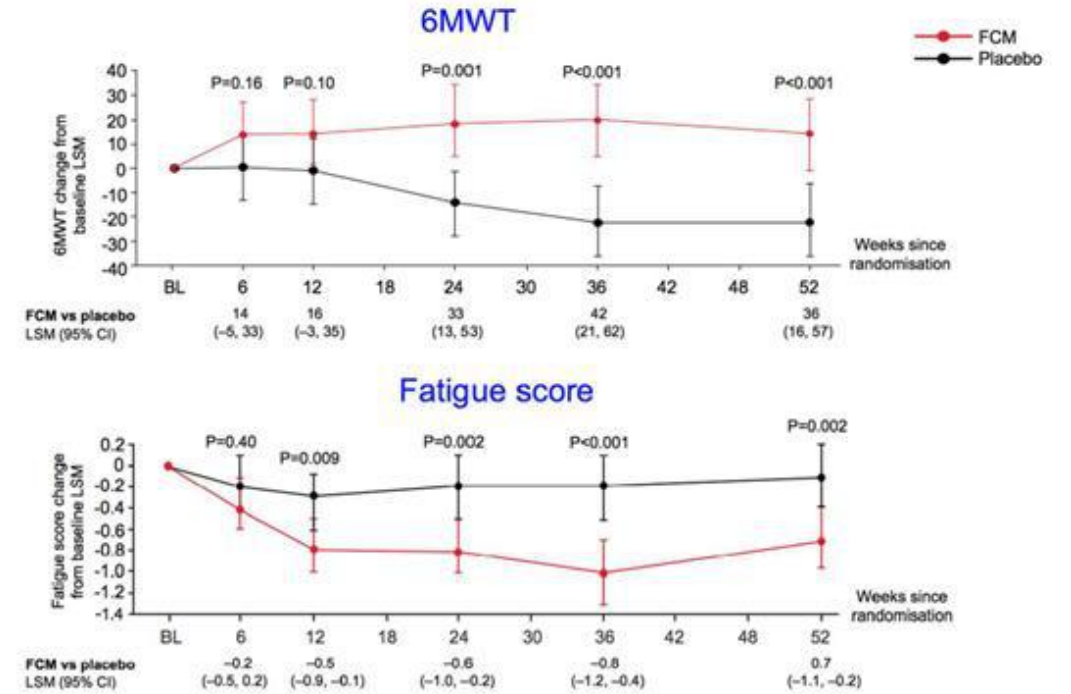
- ✓ NYHA class II / III, LVEF $\leq 45\%$
- ✓ BNP > 100 pg/mL or NT-proBNP > 400 pg/mL
- ✓ Iron deficiency: serum ferritin <100 ng/mL or 100-300 ng/mL if TSAT <20%
- ✓ Hb < 15 g/dL

- **Blinding:**

- ✓ Clinical staff: unblinded and blinded personnel
- ✓ Patients: usage of curtains and black syringes for injections



Ponikowski et al. Eur J Heart Fail 2015;36:657-68



Ponikowski et al. Eur J Heart Fail 2015;36:657-68

Traitement oral

Efficace et peu coûteux pour le traitement d'un grand nombre de carence en fer.

Mais :

- absorption duodénale limitée
- normalement : < 10% du fer non héminique est absorbé par le duodénum (1mg/j)

La capacité d'absorption du fer serait augmentée lors des carences en fer
(grossesses)

La répartition des doses dans la journée serait meilleure avec un total de 150 à 200
mg/j (adulte) et 6 mg/Kg (enfant)

- Préparations orales:

Fer ferrique ou Fer ferreux +/- Acide ascorbique qui favorise l'absorption duodénale

Pour être mieux absorbé par la muqueuse intestinale le fer doit être sous forme ferreux
(Fe ++)

Causes d'échec du traitement P.O.

- Non adhérence au traitement :
 - Durée insuffisante
 - Nausées, constipation, diarrhées...
- Persistance d'une perte sanguine
- Diminution de l'absorption duodénale
 - Gastrite
 - Hypochlorhydrie

Surveillance

- Augmentation du taux d'Hb en 2-3 semaines
- Réticulocytose dans la semaine
- Poursuite du traitement durant plusieurs mois pour « remplir » les réserves (3- 6 mois?)

Traitement intra-veineux

Indications principales :

1. Carences en fer sévères ou accroissement important des besoins
(Grossesse, anémie du post partum, Rendu-Osler)
2. Absorption intestinale inefficace (gastrite, post opératoire....)
3. En association avec l'érythropoïétine dans l'insuffisance rénale, l'anémie des cancers
4. Non adhérence thérapeutique

Avantages du fer IV

- Réduction des intolérances digestives (nausées, douleurs abdominales, diarrhées..)
- Bonne tolérance
- Rareté des réactions allergiques
- Produit semi stables (Saccharate de fer) et stable (Carboxymaltose, Isomaltose)
- Association avec Erythropoïétine

Effets secondaires

- Erythème
- Malaise
- Fièvre
- Arthralgies
- Urines foncées
- Goût métallique
- Para-veineux !!



Merci pour votre attention

