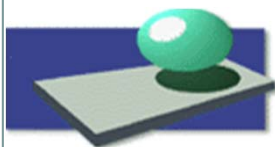
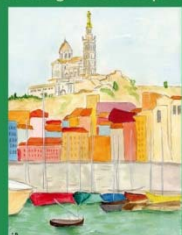


**ACNBH**



**ODPC N°1495**

43<sup>e</sup> Colloque National  
des Biologistes des Hôpitaux



MARSEILLE

**43<sup>e</sup> Colloque National  
des Biologistes des Hôpitaux  
Marseille, 5-7 novembre 2014**



# **CARENCE MARTIALE**

***Pr Bruno BAUDIN** (Hôpital Saint-Antoine, HUEP, AP-HP  
UFR Pharmacie Châtenay-Malabry)*

*Programme DPC N° 14951400002*

# Libre de mon jugement et de mes propos...

2



ODFC N°1495



43<sup>ème</sup> Colloque National  
des Biologistes des Hôpitaux  
Marseille, 5-7 novembre 2014



## DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

**Pr Bruno Baudin**

Exerçant au CH Saint-Antoine à Paris déclare sur l'honneur

**ne pas avoir d'intérêt**, direct ou indirect (financier) avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.

# PLAN

3

- 1- Le fer dans l'organisme :
- 2- Le métabolisme du fer : rôle de l'hepcidine
- 3- Les examens de référence : fer, transferrine, ferritine, récepteur soluble de la transferrine, paramètres hématologiques (GR, Ht, VGM), problèmes techniques, recommandations pré-analytiques...
- 4- Indications de prescription et recommandations
- 5- Comment limiter et optimiser les prescriptions

# 1- Le fer dans l'organisme

4

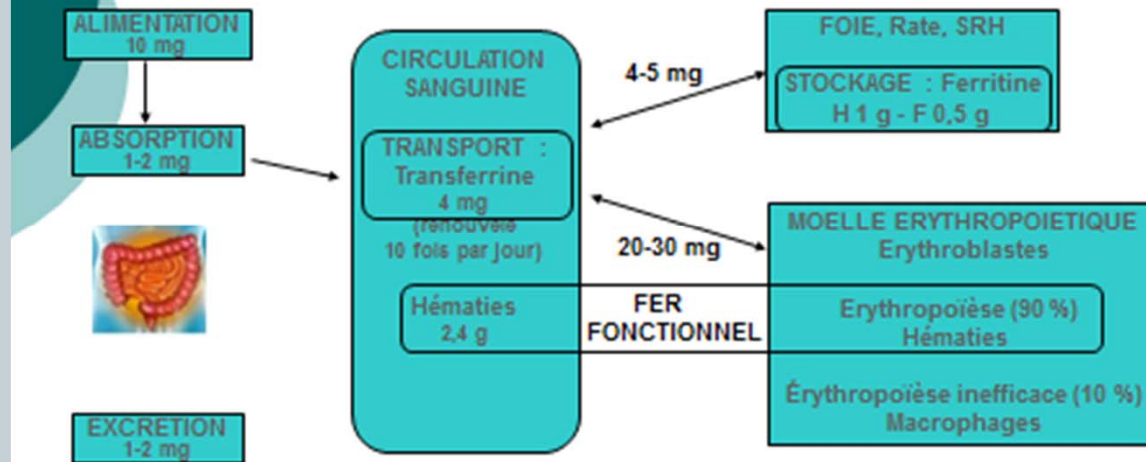
**3-4 g**  
**Hb : 65%**  
**MyoGb : 5%**  
**Ferritine : 30%**

**Besoins:**  
**1-4 mg/j**

**Apports :**  
**10-20 mg/j**

**Rôles**  
- transport O<sub>2</sub>  
- cofacteur enz.,  
cytochromes  
- toxique : RLO

## REPARTITION DU FER DANS L'ORGANISME : COMPARTIMENTS ET MOUVEMENTS



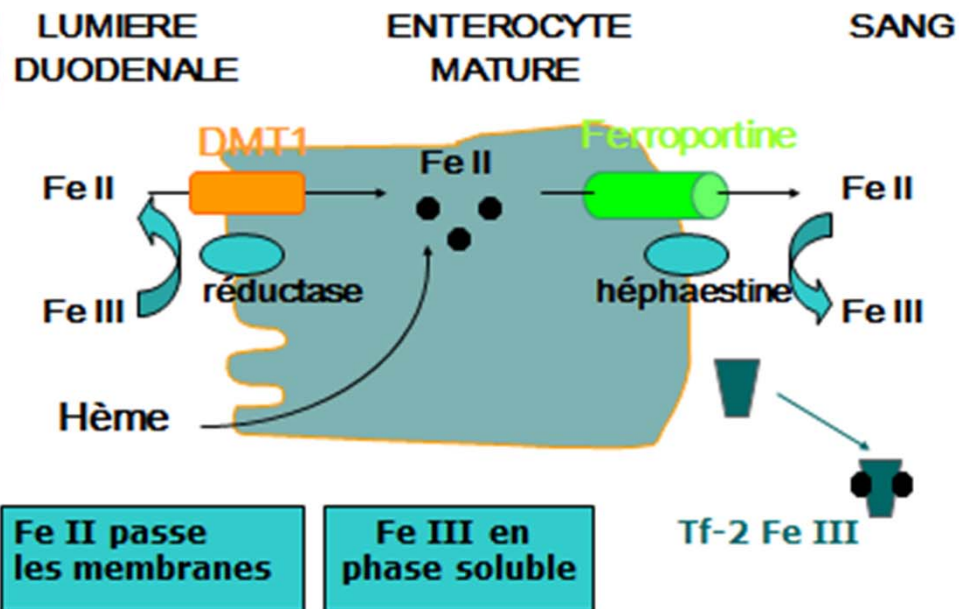
## 2- Le métabolisme du fer

5

**Estomac :**  
 $\text{Fe}^{3+} \rightarrow \text{Fe}^{2+}$

**Gouvernée par**  
- érythropoïèse  
- réserves en fer

### ABSORPTION INTESTINALE DU FER



## 2- Le métabolisme du fer

6

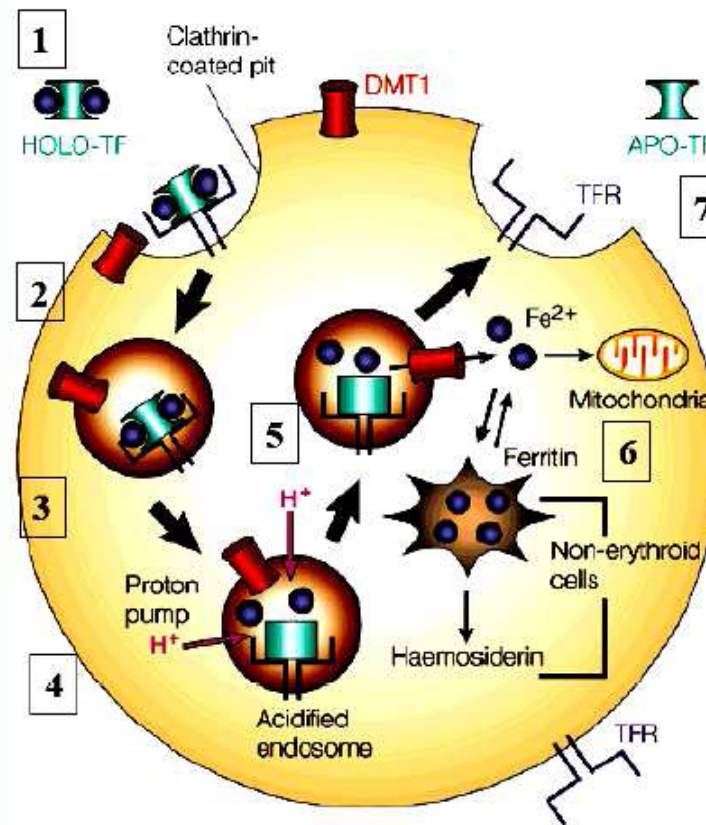
### Transferrine

- foie
- dimère 80 kDa,
- 2 sites/ $\text{Fe}^{3+}$
- T1/2 : 1 semaine

### Récepteur de la transferrine

- membranaire
- dimère 190 kDa
- érythroblastes (80%) et hépatocytes (20%)

### CYCLE DE LA TRANSFERRINE (Tf)



- 1- complexe Tf-Fe circulant
- 2- captation par TfR
- 3- internalisation dans un endosome
- 4- acidification de l'endosome
- 5- réduction en  $\text{Fe}^{2+}$  et libération du fer
- 6- mise en réserve ou transfert mitochondrial pour incorporation dans l'hème
- 7- sortie de la Tf



## 2- Le métabolisme du fer

7

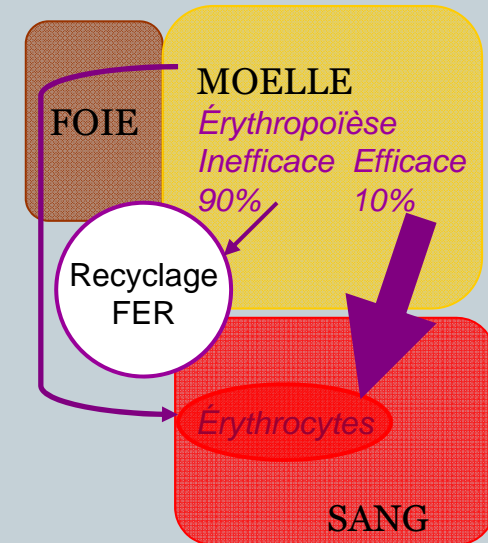
**A l'état physiologique, boucle entre les besoins de l'érythropoïèse et l'hémolyse ; les réserves n'interviennent que pour compenser les déséquilibres**

**Érythropoïèse efficace (90%) :**

- Cycle normal
- GR passent dans le sang
- Hémolyse physiologique au bout de 120 J: macrophages/foie et rate
- Libération de 25 à 30 mg de fer par jour
- Réutilisation après transport vers la moelle

**Érythropoïèse inefficace (10%) :**

- Le fer reste dans la moelle



## 2- Le métabolisme du fer

8

### Stockage du fer

#### Lieu :

- Tissus : foie, rate, moelle
- Cellules : hépatocytes, macrophages
- Mis en évidence par coloration de Perls (bleu de Prusse): colore fer non lié à l'Hb

#### Ferritine :

- Apoferritine : assemblage de 24 sous-unités appartenant à 2 types codés par 2 gènes : H (heart) et L (liver)  
→ molécules  $H_nL_{24-n}$   
forme circulante : 2/3 glycosylée ( $T_{1/2}$  50 h)  
et 1/3 non glycosylée ( $T_{1/2}$  5h)
- Ferritine : 24 sous-unités arrangées en coquille creuse contenant jusqu'à 4500 atomes de fer, forme tissulaire non glycosylée
- Hémosidérine : insoluble (forme agrégée ferritine)



## 2- Le métabolisme du fer

9

### Régulation

**1- Traductionnelle** : biosynthèses de DMT1, R-Tf et ferritine

- **si déficit en fer** : biosynthèses augmentées

- **si surcharge en fer** : biosynthèses diminuées

**2- Rôle de HFE** : complexe membranaire des entérocytes

HFE/ $\beta$ 2 $\mu$ Gb/R-Tf  $\longrightarrow$  lie Tf/2 Fe<sup>3+</sup>

**3- Hormonale : hepcidine**

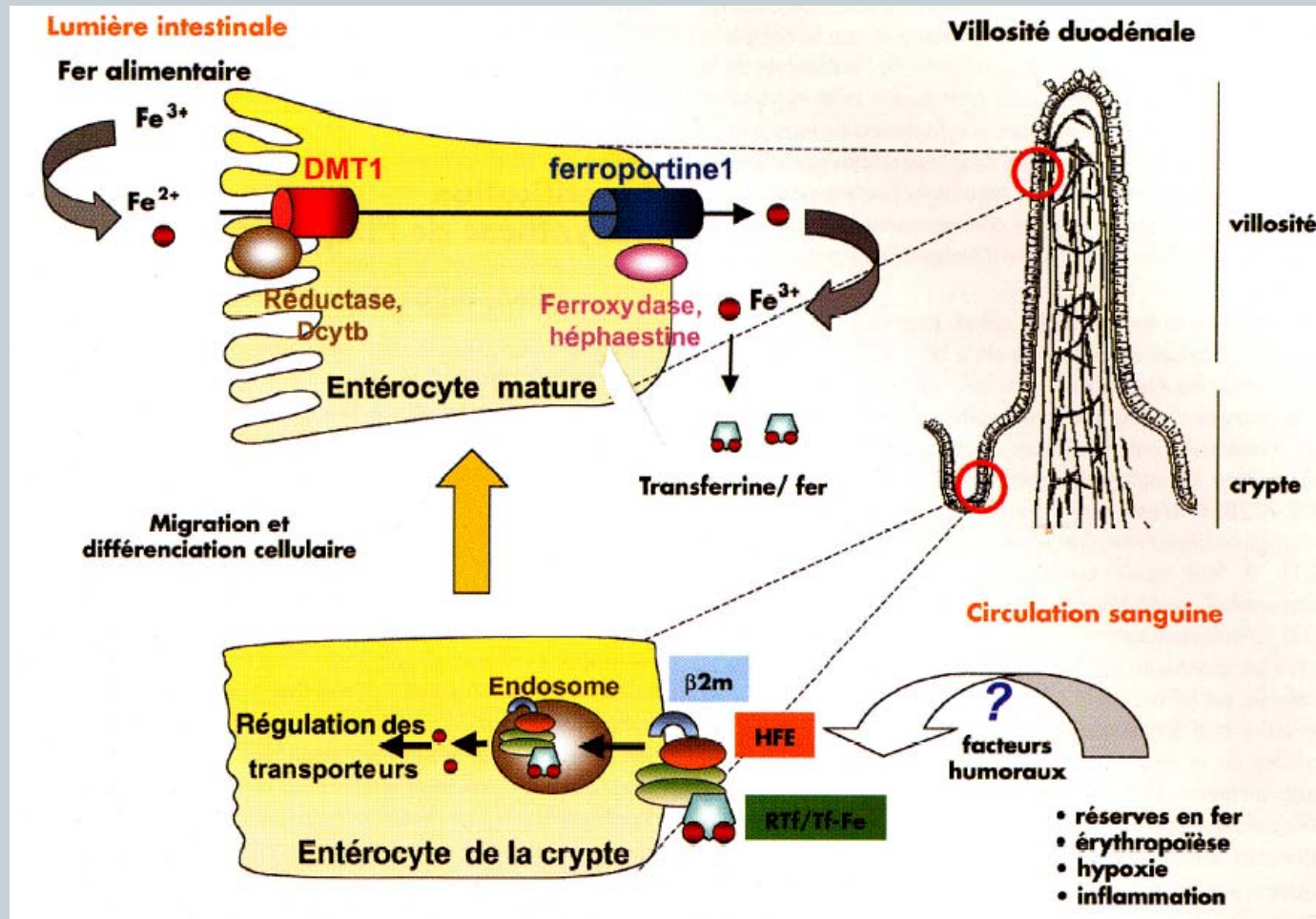
25 AA, 20-200 ng/ml, élimination rénale

**Synthèse/foie** si stock en fer élevé et inflammation (IL-6)

Diminuée par anémie, carence en fer, hypoxie...

# 2- Le métabolisme du fer

10



## 2- Le métabolisme du fer

11

### Régulation

**1- Traductionnelle** : biosynthèse de DMT1, R-Tf et ferritine

- **si déficit en fer** : biosynthèses augmentées

- **si surcharge en fer** : biosynthèses diminuées

**2- Rôle de HFE** : complexe membranaire des entérocytes

HFE/ $\beta$ 2 $\mu$ Gb/R-Tf  $\longrightarrow$  lie Tf/2 Fe<sup>3+</sup>

**3- Hormonale : hepcidine**

25 AA, 20-200 ng/ml, élimination rénale

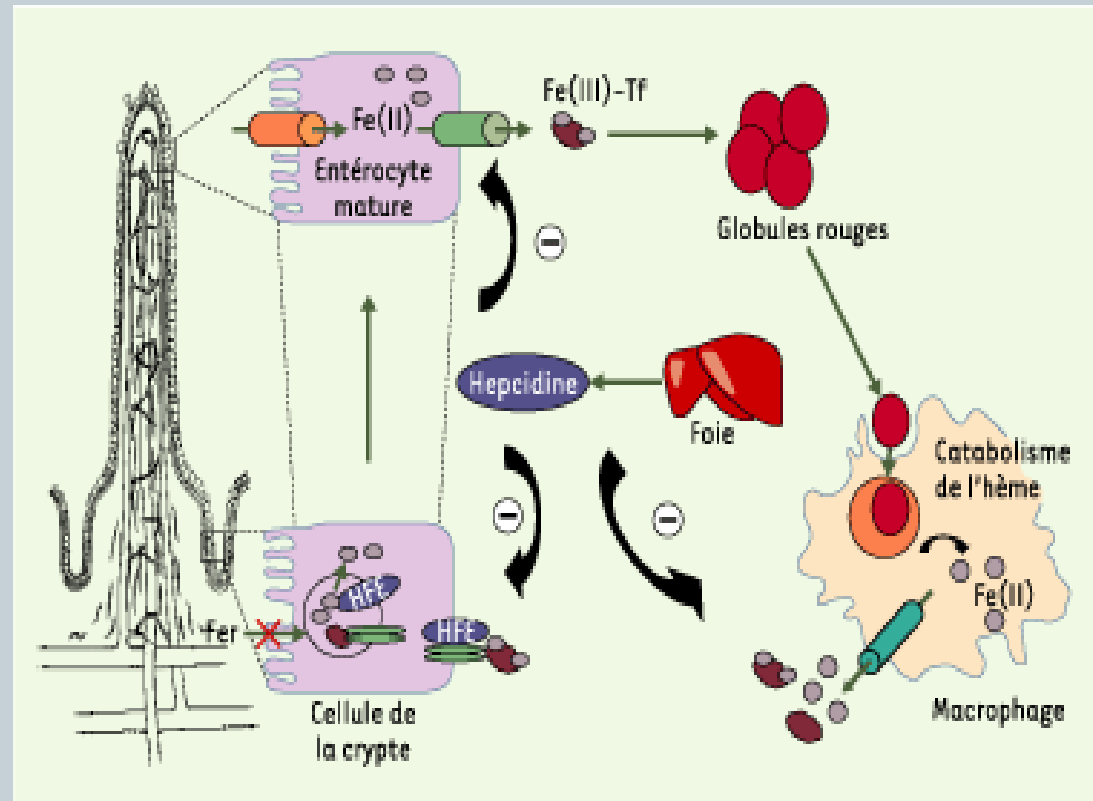
**Synthèse/foie** si stock en fer élevé et inflammation (IL-6)

Diminuée par anémie, carence en fer, hypoxie...

## 2- Le métabolisme du fer

12

**Cibles de l'hepcidine : ferroportine (entérocytes et SRE)**



*Médecine Sciences 2004,20: 68-72*

## 2- Le métabolisme du fer

13

**Excrétion du fer** : non contrôlée (cycle fermé)

- **Urines** : peu (20-40 mg pendant le cycle menstruel)

- **Fèces** : 1-2 mg/j (excrétion biliaire, desquamation des cellules de l'intestin)

- **Cheveux et ongles...**

- **Saignements** : seule sortie efficace

**10 ml de sang = 5 mg de fer**

### 3- Les examens de référence

14

- **Fer (sérum), transferrine (Tf) et CST (plasma) :** explorent le compartiment **circulant**
  - > dépistage des surcharges en fer
  - > **diagnostic des carences en fer (martiales)**
- fer sérique isolé inutile, nécessaire/calcul CST**
- **Ferritine sérique :** explore indirectement le compartiment de **réserve** (exploration directe par ponction biopsique ou IRM), **toujours utile...**

## 3- Les examens de référence

15

### **Recommandations pré-analytiques :**

- **Générales** : à distance d'une transfusion, après arrêt d'un traitement par fer (PO ou IV); le matin à jeun (8h)
- **Tubes** : sec (fer + ferritine), plasma/héparine (Tf ), plasma/EDTA (NFS) → 2 tubes si ferritine + NFS
- **Particulières/fer sérique** : rythme circadien (max le matin) et variations brusques ( $\pm 30\%$ ), alimentation riche en fer...
- **Centrifugation** : minimum 10 min à 3000 tr/min



## 3- Les examens de référence

16

### **Problèmes analytiques :**

- **Fer sérique** : dosage pas facile, référence SAA!

attention aux **contaminations** : aiguilles, verrerie, réactifs, eau..., et **hémolyse** +++

**Colorimétrie** : après déprotéinisation, acidification, réduction en  $\text{Fe}^{2+}$ , formation d'un chélate coloré (férène ou tripyridyl-S-triazine, ferrozine, bathophénanthroline)

**VN/adulte** : 10-30  $\mu\text{moles/l}$  (< 10% chez femme, enfant et sujets âgés)

**diminutions** : carence martiale, inflammation

**augmentations** : hémolyse, cytolysse hépatique, surcharges

### 3- Les examens de référence

17

#### - **Transferrine (Tf) et coefficient de saturation de la transferrine (CST) ou CTF :**

Dosages fer sérique et transferrine (immunodosage)

$$\text{CS (\%)} = [\text{fer } (\mu\text{moles/l}) / 25 \times \text{Tf (g/l)}] \times 100$$

$$25 = 10^6 \times 2 / 80.000 \text{ Da}$$

**Tf :** 2-4 g/l      **CS :** 30-40%

**diminutions :** âge, inflammation, cancer, insuffisance hépatique, dénutrition (CS  $\nearrow$ )

**augmentations :** grossesse, **carence martiale** (CS  $\searrow$ )

### 3- Les examens de référence

18

- **Ferritine sérique** : immunodosage

**VN/adulte** : H = 30-250  $\mu\text{g/L}$  ; F = 20-150  $\mu\text{g/L}$

variabilité interindividuelle  $\approx 20\%$

< 1000  $\mu\text{g/L}$  : **1  $\mu\text{g}$**  ferritine  $\approx$  **8 mg** fer stocké

< 15  $\mu\text{g/L}$  = **carence en fer** (épuisement des réserves)

(hepcidine indétectable : < 5  $\mu\text{g/L}$ )

**augmentations** : surcharges en fer, inflammation, cancer, pathologies hépatiques...

Ferritine érythrocytaire ? insensible à l'inflammation

## 3- Les examens de référence

19

- **Paramètres hématologiques** : NFS

**mesurés** : hématocrite (Ht), hémoglobine (Hb), GR et **calculés** (VGM, TCMH, CCMH)

**Carence martiale** : anémie microcytaire hypochrome arégénérative

**Réf.** : ponction de moelle osseuse (sidéroblastes : Perls/MGG)

**Autres examens** : CHr (concentration en Hb des réticulocytes  $> 28$  pg/Cx), % GR hypochromes ( $< 2,5$  %)

## 3- Les examens de référence

20

### - **Exploration indirecte du compartiment fonctionnel :**

\* *Protoporphyrines à zinc* : Zn remplace Fe déficitaire

\* *Récepteur soluble de la Tf (STFR)* : 85 kDa soluble, peu variations/individu, immunodosage (2,2-5,0 mg/l), insensible à l'inflammation, sensible à l'érythropoïèse: reprise d'activité, avidité cellulaire au fer, évaluation du fer corporel si STFR/Log[ferritine]

## 4- Indications de prescription

21

### **Carences en fer (carences martiales) :**

\* **Causes** : apports insuffisants (nourrissons, personnes âgées); pertes excessives (saignements digestifs et gynécologiques); besoins accrus non couverts (grossesse); malabsorption intestinale...

### \* **Evolution** :

**stade 1** = épuisement des réserves (ferritine basse)

**stade 2** = érythropoïèse ferriprive (STFR augmenté)

**stade 3** = anémie ferriprive microcytaire (CST diminué)

## 4- Indications de prescription

22

**Carence martiale** : 1<sup>ère</sup> cause d'anémie dans le monde (enfants, adolescents, femmes enceintes et en âge de procréer), problème de Santé Mondiale (OMS)

- **absolue** : insuffisance d'apport alimentaire, augmentation des besoins (croissance, grossesse) ou pertes sanguines importantes

- **fonctionnelle** : indisponibilité du fer pour érythropoïèse (mécanismes inflammatoires/hepcidine) dans situations cliniques complexes (infection, cancer, maladies inflammatoires chroniques...)



## 4- Indications de prescription

23

**Symptômes précoces** : asthénie, anorexie, baisse des performances intellectuelles, altération des fonctions immunitaires (susceptibilité aux infections), alopécie, trouble de la croissance staturo-pondérale

**... avant anémie ferriprive** : *signes généraux*

(pâleur, asthénie, vertiges, tachycardie et dyspnée) et *plus typiques* (troubles des phanères, modification du goût, glossite, fissures des commissures labiales...)

## 4- Indications de prescription

24

### **Recommandations de l'HAS (mars 2011) :**

**Ferritine seule** ou + CST si contexte inflammatoire

**jamais fer seul (ANDEM, 1995) :** fer + CST ou ferritine

2. Pour le diagnostic d'une carence martiale, que doser en 1<sup>ère</sup> intention ?

- **ferritine sanguine seule**                      **120 (79 %)**
- ferritine sanguine + fer sérique              **20 (13 %)**
- fer sérique seul                                      1 (1 %)
- fer sérique + CST                                  **11 (8 %)**
- CST seul    0 (0 %)
- je ne sais pas                                        0 (0 %)

## 4- Indications de prescription

25

3. Pour distinguer une anémie inflammatoire d'une anémie par carence martiale, quels paramètres peut-on utiliser ?

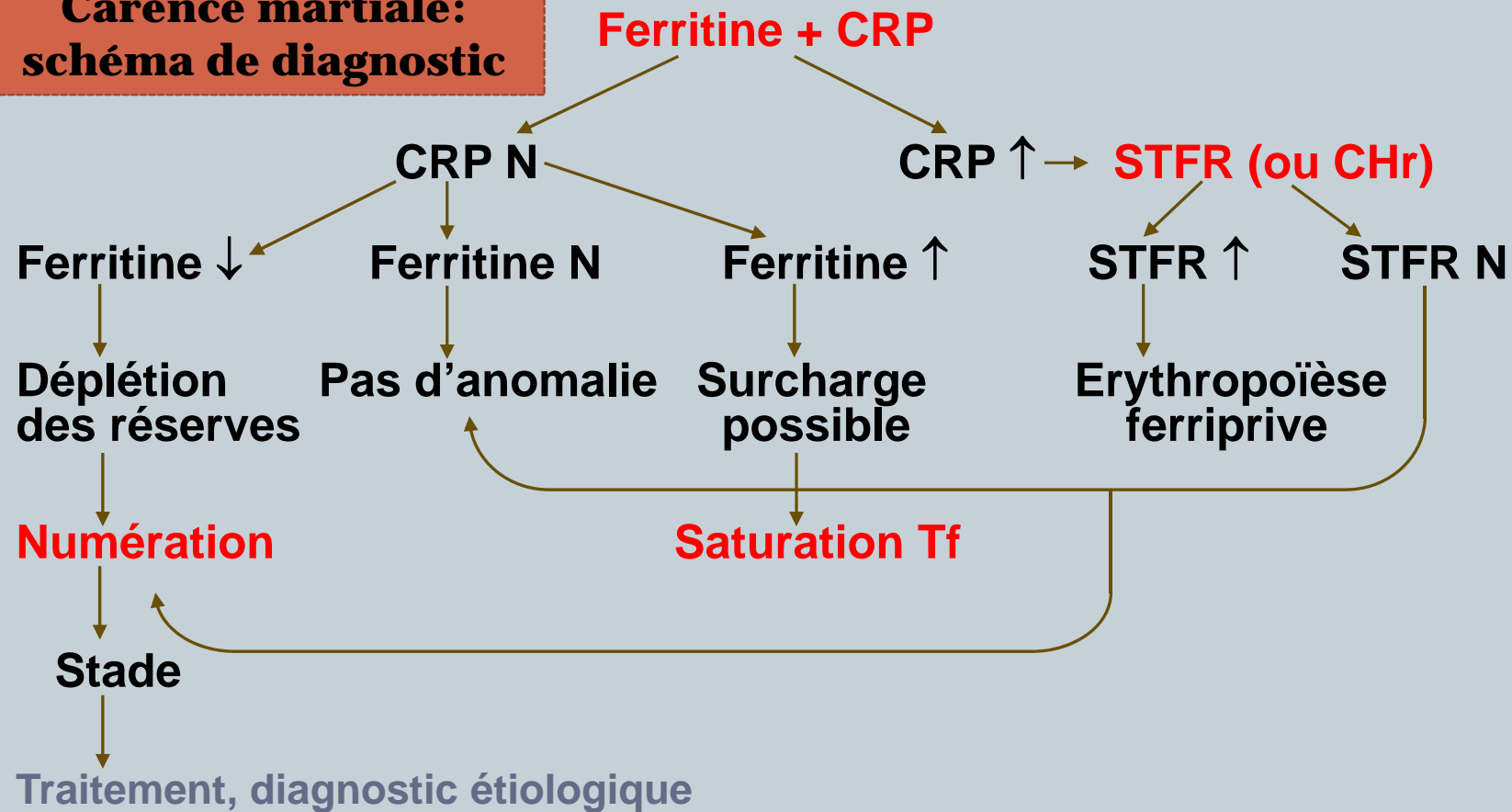
- Volume Globulaire Moyen (VGM) 39 (26 %)
- **ferritine sanguine** 110 (72 %)
- **fibrinogène sanguin** 101 (66 %)
- récepteur soluble de la transferrine 95 (63 %)
- **fer sérique** 29 (19 %)
- je ne sais pas 1 (1 %)

**fer sérique pour CST, Fg ou CRP (STFR si augmentés)**

# 4- Indications de prescription

26

## Carence martiale: schéma de diagnostic



## 4- Indications de prescription

27

### **Intérêt du CST :**

Surtout dans le dépistage des surcharges en fer (> 45 %)

**2<sup>ème</sup> intention** dans le cadre des carences martiales :

< 16 % dans les carences à un stade avancé

- *États inflammatoires* (maladie inflammatoire intestinale chronique)

- *Insuffisance rénale chronique*

- *Affections malignes (cancers...)*

→ combiner des marqueurs de l'inflammation (Fg, CRP) ou de dénutrition, rechercher un insuffisance rénale

## 4- Indications de prescription

28

4. Une microcytose sans anémie est compatible avec :

- une carence en folates 16 (11 %)
- un éthylysme chronique 4 (3 %)
- **une thalassémie** 146 (96 %)
- un anticorps anti-Facteur Intrinsèque 2 (1 %)
- **une drépanocytose** 41 (27 %)
- je ne sais pas 1 (1 %)

**Maladies de l'hémoglobine (q et Q)**

## 4- Indications de prescription

29

5. Une anémie microcytaire avec un fer sérique augmenté peut être liée à :

- **un saturnisme** **60 (39 %)**
- **une thalassémie** **113 (74 %)**
- **une carence martiale traitée** **103 (68 %)**
- un syndrome myélodysplasique **49 (32 %)**
- une hémochromatose **11 (7 %)**
- je ne sais pas **7 (5 %)**



## 4- Indications de prescription

30

**...les microcytoses** :  $VGM < 85 \mu\text{m}^3$

(pour maintenir une CCMH normale)

**Défauts de synthèse de l'hémoglobine :**

- *Synthèse des chaînes de globine* : thalassémies avec hémolyse médullaire et périphérique, drépanocytose

- *Synthèse de l'hème* : porphyries avec anémie sidéroblastique (fer dans les érythroblastes), Pb

- *Hyposidérémies* : carence en fer ou rétention dans les macrophages (syndromes inflammatoires)

## 4- Indications de prescription

31

### **Précautions à prendre (HAS, mars 2011) :**

- Avant tout réaliser un **hémogramme**
- Ne pas doser les marqueurs du fer in situation d'**inflammation aiguë**
- En cas de dosages répétés, il est préférable de les réaliser dans le **même laboratoire** (ferritine non standardisée)

**Quand réaliser un bilan martial ?** Dès suspicion de carence en fer, même sans anémie!

## 4- Indications de prescription

32

6. L'arrêt d'un traitement martial se fera si on atteint la normalisation de :

- l'hémoglobine sanguine 34 (22 %)
- la CCMH 3 (2 %)
- du VGM 3 (2 %)
- du fer sérique 0 (0 %)
- **de la ferritine sanguine 110 (72 %)**
- je ne sais pas 2 (1 %)

## 4- Indications de prescription

33

7. Chez un patient présentant une insuffisance rénale chronique, quels paramètres utiliser pour diagnostiquer une carence en fer ?

- fer sérique 6 (4 %)
- **fer sérique et CST** **48 (32 %)**
- **CST** **78 (51 %)**
- récepteur soluble de la transferrine **46 (30 %)**
- **ferritine sanguine** **89 (59 %)**
- je ne sais pas 17 (11 %)

## 4- Indications de prescription

34

### **Recommandations de l'ERA (« European Renal Association » 2013 :**

- **Carence martiale absolue** : ferritine  $< 100 \mu\text{g/l}$   
et CST  $< 20 \%$

- **Carence martiale fonctionnelle** : ferritine  $< 200$   
ou  $300^* \mu\text{g/l}$  et CST  $< 25 \%$

\* si dialysé

## 4- Indications de prescription

35

8. Une carence en fer peut être définie par un seuil de ferritine sanguine :

- < 30 µg/L chez l'adulte 67 (44 %)
- < 15 µg/L chez l'enfant (3 à 10 ans) 76 (50 %)
- < **15 µg/L chez l'adulte** **60 (39 %)**
- < 9 µg/L chez l'adulte 17 (11 %)
- < **9 µg/L chez l'enfant (3 à 10 ans)** **42 (28 %)**
- je ne sais pas 12 (8 %)

## 4- Indications de prescription

36

### **Carence en fer et grossesse : ANDEM 1996**

prévention de la **carence foétale** : ferritine et NFS  
en fin de premier trimestre, supplémentation  
recommandée si **ferritine < 70 µg/l**

*30-70 µg/l* : 40 mg/j de fer PO

*15-30 µg/l* : 60 à 80 mg/j

*< 15 µg/l* : 100 mg/j

# 4- Indications de prescription

37

## Nouveau-né et nourrisson :

- Prématurés (< 34 semaines < 1,5 kg) : EPO + fer
- Marqueurs biologiques :
  - ✦ **Numération** à interpréter en fonction de l'âge
  - ✦ **Ferritine sérique** moins bon marqueur car mobilisation des réserves tardives
  - ✦ **Ferritine érythrocytaire** bon reflet des réserves constituées in utéro
  - ✦ **CST**

## Enfant :

- **Ferritine** (3-10 ans : anémie ferriprive si < 9 µg/l)
- STFR peu sensible



## 5- Comment limiter et optimiser les prescriptions

38

**1- Avez-vous à ce jour défini une stratégie de prescription des marqueurs de la carence martiale avec les cliniciens principaux prescripteurs ?**

Oui 25 (16 %)

**Non 108 (71 %)**

Non concerné 19 (13 %)

**- Enquêtes de prescription ou facturation : HAS**

**- Dossiers dans SIL :** extractions Fer seul, Fer + CST, Fer + ferritine, Fer + CST + STFR, Fer + ferritine + STFR, Fer + CST + ferritine + STFR

→ alarme de mauvaise prescription, éducation/préscription

Guide de bonne prescription, dialogue clinico-biologique

## 5- Comment limiter et optimiser les prescriptions

39

**Ou relevé des facturations** : rapport d'évaluation du bilan martial (CNAM/HAS du 09.11.2011)

**Sur avril 2008** : doublement des dépenses entre 2000 et 2008

Ferritine seule	51,5 %
Fer seul	<b>20,8 %</b>
Fer et ferritine	18,5 %
Fer, ferritine et CST	<b>5,6 %</b>
Fer et CST	2,8 %
autres associations	0,9 %