

# PRISE EN CHARGE PRE-OPERATOIRE DE LA CARENCE MARTIALE.

**Pr Sigismond Lasocki, Dr Emanuel Rineau**

*Pole d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale, CHU d'Angers et UMR CNRS 6214 – INSERM 771, Université d'Angers*

*Email : SiLasocki@chu-angers.fr*

## I. INTRODUCTION

---

L'anesthésiste est en charge des soins péri-opératoire des patients chirurgicaux et en particulier de l'évaluation pré-opératoire de ces patients. Parmi les facteurs de morbi-mortalité modifiables retrouvés en pré-opératoire, l'anémie est une pathologie extrêmement fréquente et associée à une surmortalité (1, 2). L'anémie est d'autant plus fréquente que l'âge moyen de la population avance (3). La gestion pré-opératoire de cette anémie fait partie de la gestion « globale » du saignement et de l'anémie chez les patients chirurgicaux (4).

Parmi les causes d'anémie, la carence martiale (CM) est la première cause dans le monde et la carence la plus fréquente. En outre la carence martiale per se, en dehors de l'anémie, est également responsable de fatigue et de faiblesse musculaire, qui peuvent avoir un impact négatif sur la récupération péri-opératoire. Les découvertes récentes du métabolisme du fer et l'arrivée de nouvelles molécules éclairent d'un jour nouveau l'intérêt pour cette pathologie.

Dans les lignes qui suivent, nous décrirons rapidement le métabolisme du fer avant d'appréhender le diagnostic de la carence martiale pré-opératoire puis son traitement.

## II. LE FER DANS L'ORGANISME

---

L'organisme d'un être humain adulte contient entre 3 et 4 g de fer, dont les 2/3 sont contenus dans l'hémoglobine (des globules rouges circulants et dans les érythroblastes en formation). Les réserves en fer, entre 500mg et 1g, sont principalement contenues dans les macrophages et les hépatocytes. Il existe un échange permanent entre les sites de réserve et les sites d'utilisation du fer (i.e. entre les macrophages tissulaires et la moelle érythropoïétique). En effet, les besoins quotidiens pour l'érythropoïèse sont de 25 mg/j (correspondant au fer « perdu » par les globules rouges sénescents lors de leur destruction dans les macrophages). Il existe donc un cycle fermé du fer, les apports alimentaires n'étant là que pour compenser les pertes quotidiennes (micro-saignements, desquamation cellulaire...), représentant 1 à 2 mg/j.

Ce métabolisme, fermé, est finement régulé par une hormone : l'hepcidine (5). La surcharge en fer étant toxique, nous comprenons que cette régulation vise également à limiter l'absorption digestive du fer, notamment en présence d'inflammation.

Enfin, le fer intervient également comme co-facteur de nombreuses réactions chimiques, comme constituant de toutes les protéines héminiques (notamment les cytochromes mitochondriaux). Ainsi le fer a un rôle majeur dans le transport de l'oxygène au niveau sanguin, mais également au niveau cellulaire, au sein des mitochondries. C'est pourquoi la carence martiale a non seulement un impact sur le taux d'hémoglobine mais également de façon beaucoup plus large, sur le métabolisme cellulaire en général.

## III. LA CARENCE MARTIALE EN PRE-OPERATOIRE: PREVALENCE ET DIAGNOSTIC ?

---

### *Prévalence de la CM dans la population générale*

La définition de la carence martiale est relativement vague : « c'est un état où il n'y a pas suffisamment de fer pour maintenir les fonctions physiologiques du sang, des muscles et du cerveau ». Cette définition souligne qu'une carence martiale peut exister en l'absence d'anémie, mais ne permet pas de préciser la prévalence de la carence martiale, il existe donc peu de donnée sur la carence martiale en dehors de l'anémie.

La prévalence de la CM dans la population générale dépend de nombreux facteurs, notamment socio-économiques. Les principales données reposent sur une large étude américaine (étude NHAMES III (6), sur 24 894 personnes). Dans cette étude, la prévalence dans la population est autour de 1 % chez les hommes et de 11 % chez les femmes en âge de procréer, mais elle peut s'élever à plus de 20 % chez les plus pauvres par exemple (6). En effet, les valeurs « normales » de ferritine, marqueur biologique de la carence martiale sont dépendantes de l'âge et du sexe du patient, en plus de leur variation en fonction du statut inflammatoire (7). En utilisant uniquement la valeur de ferritine comme marqueur de carence (i.e. une ferritine < 15 µg/l), la prévalence de la carence martiale serait de 30 % chez les jeunes femmes américaines et de 33 % pour les suédoises (selon les données de l'étude NHANES II (7)). En utilisant des critères plus strictes (avoir deux tests sur trois positifs), l'incidence ne serait que de 10 % chez les femmes jeunes (6).

Chez les patients et notamment en pré-opératoire, la prévalence de la carence martiale est encore plus importante : elle est autour de 20 % en pré-opératoire d'orthopédie (8) et autour de 40 % pour des patients « cardiaques », soit en pré-opératoire de chirurgie cardiaque (9), soit chez des patients insuffisants cardiaques (10).

Comme nous l'avons souligné ci-avant, la prévalence de l'anémie est mieux connue et représente un véritable problème de santé publique à l'échelle mondiale, concernant un quart de la population (11). En outre, la prévalence de l'anémie augmente avec l'âge, pouvant concerner autour de 20 % de la population des sujets âgés (3). La carence martiale est une des principales causes de ces anémies, dont les 2/3 peuvent être carentielles, la carence martiale représentant plus des 2/3 de ces carences (3, 12). La population générale et par conséquent la population des patients opérés, vieillissant, nous comprenons que la question de l'anémie et de la carence martiale devienne une préoccupation des Anesthésistes-Réanimateurs.

Poser la question de la gestion pré-opératoire de la carence martiale revient de fait à poser la question de la gestion pré-opératoire de l'anémie, d'autant que les données récentes confirment que l'anémie pré-opératoire est associée à une morbi-mortalité importante, chez les patients ayant ou non des antécédents de cardiopathie ou un terrain cardio-vasculaire (1, 2). Il y a donc un intérêt à diagnostiquer l'anémie en générale et la CM en particulier, puisqu'elle représente une cause très facilement curable de ces anémies.

### ***Quand et comment diagnostiquer la CM en pré-opératoire ?***

Comme nous venons de le voir, il existe des CM avec ou sans anémie. En l'absence d'anémie, une fatigue importante, une faiblesse musculaire, un trouble de la concentration voir des troubles des phanères peuvent être associés à une CM. Bien entendu, ces tableaux cliniques ne font pas partie de l'évaluation anesthésique pré-opératoire habituelle. C'est donc bien devant une anémie (Hb < 13 g/dl pour l'homme et < 12 g/dl pour la femme) que le diagnostic de carence martiale peut être discuté. Comme pour tout diagnostic, la performance des tests diagnostiques dépend de la probabilité pré-test, en d'autre terme de la prévalence de la CM dans la population considérée.

Les patients sont exposés à la constitution d'une carence martiale par deux mécanismes principaux : un excès de pertes (notamment par saignements digestifs ou gynécologiques pour les femmes) ou un défaut d'apport (notamment par une alimentation pauvre en produits carnés). Nous comprenons bien que la prévalence de la carence martiale est plus importante chez les femmes en âge de procréer, voir multipares, chez les végétariens ou chez des patients opérés de chirurgie colique pour néoplasie (ayant des saignements digestifs). La recherche d'une CM sera donc plus facilement réalisée chez ces patients.

Il n'existe cependant pas de consensus pour l'ensemble des pathologies chirurgicales, mais un collègue d'expert a récemment édité des recommandations en chirurgie orthopédique (13) :

- Réaliser systématiquement un bilan 4 semaines avant une chirurgie réglée ;
- En présence d'anémie, réaliser un bilan martial comprenant ferritine et saturation de la transferrine.

Dans ces recommandations, une ferritine < 100 ng/l et une saturation de la transferrine < 20 % justifient un traitement martial.

D'autres avaient également recommandé de réaliser un bilan martial avant toutes chirurgies réglées, potentiellement hémorragiques ou nécessitant potentiellement une transfusion péri-opératoire (14).

Suivant ces différentes recommandations et en les élargissant à tous types de chirurgie lourde potentiellement hémorragique, nous proposons de rechercher une CM en présence d'une anémie (Hb < 12 g/dl chez la femme ou <13 g/dl chez l'homme) avant une chirurgie majeure. Le bilan martial pourra être proposé d'emblé (en même temps que la numération) si le patient rapporte une histoire récente d'anémie, des saignements ou s'il est végétarien.

Récemment également, les experts de l'HAS ont défini les examens de choix pour le diagnostic de la CM et retenu principalement la ferritine, dans les situations « simples », c'est-à-dire en-dehors de contextes inflammatoires ([http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf)).

En l'absence de contexte inflammatoire ou de situation particulière, le marqueur de choix de la CM est donc la ferritine plasmatique. Ainsi, en pré-opératoire, nous pouvons proposer un dosage isolé de ferritine plasmatique et retenir une valeur  $\leq 100$   $\mu\text{g/l}$  pour définir la CM (8, 9). Dans certaines situations, où les besoins en fer sont évidents, notamment lors de la mise sous érythropoïétine en pré-opératoire de chirurgie prothétique de hanche, il ne semble pas nécessaire de réaliser ce bilan, le traitement martial devant être systématique.

#### **IV. TRAITEMENT DE LA CARENCE MARTIALE EN PRE-OPERATOIRE**

---

Les traitements à bases de fer se distinguent par leurs voies d'administrations : orale ou intraveineuse. Nous donnerons les avantages et inconvénients de ces deux voies, en rapportant les données disponibles en pré-opératoire.

##### ***Fer oral***

Les spécialités de fer orales ont pour principal avantage leur coût dérisoire (autour de 6 € pour 1 mois de traitement !). Cependant, il existe beaucoup de limites à leur utilisation dans le contexte pré-opératoire. D'abord, concernant leur efficacité, il convient de rappeler que l'absorption du fer par voie orale, comme tout fer alimentaire, est médiocre (de l'ordre de 10 à 20 %) et quelle est conditionnée par de très nombreux facteurs. Ainsi, il faut prendre ces traitements à jeun (1 heure avant les repas), de préférence le matin, en présence de vitamine C et éviter l'absorption concomitante de théine. Beaucoup de médicaments limitent également l'absorption du fer, avec en première ligne les inhibiteurs de la pompe à proton et les anti-acides (aluminium, Zinc), mais aussi certains antibiotiques (quinolones, cyclines), la L-thyroxine, la lévodopa etc... Enfin, l'observance de ces traitements est imparfaite du fait de leur effets secondaires digestifs pouvant toucher jusqu'à 20 % des patients (constipation ou diarrhée, douleurs abdominales, selles noires et parfois nausées) (15).

Toutefois, le fer oral a été proposé pour traiter l'anémie pré-opératoire. En chirurgie orthopédique pour prothèse de hanche ou de genou, le fer oral (200 mg x 2/j pendant 4 semaines) a montré son efficacité pour augmenter l'hémoglobine pré-opératoire des patients anémiques et réduire la baisse de l'hémoglobine post-opératoire (16). Le fer oral (200mg x 3/j pendant 14 jours) a également montré son efficacité pour augmenter l'hémoglobine pré-opératoire et réduire la transfusion post-opératoire en chirurgie colorectale (17). Cependant ces études, bien que randomisées, restent de faible niveau de preuve.

##### ***Fer intra-veineux (iv)***

Les spécialités injectables sont indiquées pour corriger la carence martiale lorsque le fer oral est inefficace, inapproprié (pas de voie orale possible), mal toléré ou que le délai pour la correction de l'anémie est insuffisant. Cette dernière situation est assez fréquente si nous considérons le délai habituel entre la consultation d'anesthésie et la chirurgie.

Il existe deux grandes familles de fer injectables : les fers dextran et les autres (complexes de fer liés au saccharose -Venofer<sup>®</sup>, Fer Mylan<sup>®</sup>-, au gluconate -Ferrlecit<sup>®</sup>, non disponible en France- et le plus récent, le carboxymaltose -Ferinject<sup>®</sup>). L'intérêt principal de ces formulations est que les doses de fer effectivement reçues par les patients sont beaucoup plus importantes, permettant de corriger la CM beaucoup plus rapidement.

La mauvaise réputation de la voie iv est liée à la possible survenue de choc anaphylactique, parfois fatal. Ceci était essentiellement le fait des fers dextran, pouvant donner jusqu'à 0,6 % d'anaphylaxie fatale, mais

ils ne sont plus utilisés en France (18). Les complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose actuellement les plus répandus en France, s'accompagnent d'un risque bien moindre (0,002 % d'anaphylaxie fatale). Ce risque est quasi nul avec les nouvelles formulations de fer iv, comme le carboxymaltose ferrique (Ferinject®) (19). Concernant l'efficacité des fer injectables, une méta-analyse récente montre la supériorité des spécialités de fer injectables « non-dextran » sur les fers oraux pour la correction de l'anémie dans un nombre variés de situations (20).

Parmi les nouvelles formulations de fer iv, le carboxymaltose ferrique (Ferinject®, 100 à 1000 mg par injection) est actuellement le seul disponible en France, mais d'autres spécialités, disponibles aux Etats-Unis devraient bientôt arriver sur le marché (fer gluconate, Feraheme® 510 mg/injection ; fer isomaltoside Monofer® 100 à 1000 mg/injection). Ces nouvelles formulations ont deux avantages : une durée d'injection intra-veineuse plus courte et une dose injectable maximale possible par perfusion plus importante. Par exemple, une ampoule de 100 mg de Ferinject® peut être administrée en IV direct (19) alors que l'administration de la même dose sous forme d'hydroxyde ferrique – saccharose nécessite 30 minutes ; il est même possible d'injecter 1000 mg (en 15 minutes) et au domicile par une infirmière. Nous mesurons bien ici que le traitement par fer iv permet d'apporter en une fois des doses de fer beaucoup plus importantes, pouvant nécessiter plus de 4 mois de traitement per os pour être obtenues. Ainsi, ces nouvelles spécialités représentent une opportunité de corriger beaucoup plus rapidement la CM. Le prix du Ferinject® est 5 fois plus élevé que les complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose mais reste modéré (environ 15 € l'ampoule de 100 mg).

Il existe quelques effets secondaires au fer iv, avec notamment une coloration rouge des urines et parfois d'un goût métallique. L'extra-vasation de fer au site d'injection peut provoquer douleurs, inflammation, formation d'abcès stériles et pigmentation brune définitive de la peau (Vidal 2011). Mais ces effets secondaires sont globalement beaucoup moins fréquents qu'avec les formes orales (19).

En pré-opératoire, les données sont malheureusement peu abondantes. Il a été montré que la perfusion de complexe d'hydroxyde ferrique – saccharose (900 mg sur 10 jours, en 3 perfusions) permet d'augmenter l'hémoglobine préopératoire de 1 g/dl en moyenne (8). Mais surtout, le fer iv a montré sa supériorité sur le fer oral pour la correction de l'anémie préopératoire (21) et en post-opératoire (22). C'est pourquoi les experts recommandent de réaliser la correction de la CM par voie iv en péri-opératoire (14).

Ainsi, même si ces données sont parcellaires, le fer iv semble devoir s'imposer dans le traitement pré-opératoire de la CM, d'autant que les nouvelles formulations permettent des injections uniques de la dose totale nécessaire, sur de courte durée (iv 1g sur 15 minutes) et à domicile.

La carence martiale est une pathologie fréquente et probablement sous estimée en anesthésie. Le diagnostic de la CM est variable en fonction du contexte : simple mesure du taux d'Hb ou dosage de la ferritine selon le contexte. Les nouvelles formulations de fer injectable devraient permettre d'améliorer la correction de la CM en pré-opératoire, même si les études sont encore trop rares sur le sujet.

## REFERENCES

---

1. **Carson JL, Duff A, Poses RM, et al.** Effect of anaemia and cardiovascular disease on surgical mortality and morbidity. *Lancet* 1996;348(9034):1055-1060.
2. **Musallam KM, Tamim HM, Richards T, et al.** Preoperative anaemia and postoperative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011;378(9800):1396-1407.
3. **Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, et al.** Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 2004;104(8):2263-2268.
4. **Shander A, Van Aken H, Colomina MJ, et al.** Patient blood management in Europe. *Br J Anaesth* 2012;109(1):55-68.
5. **Lasocki S, Longrois D, Montravers P, et al.** Hepcidin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 2011;114(3):688-694.
6. **Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, et al.** Prevalence of iron deficiency in the United States. *Jama* 1997;277(12):973-976.
7. **Zacharski LR, Ornstein DL, Woloshin S, et al.** Association of age, sex, and race with body iron stores in adults: analysis of NHANES III data. *Am Heart J* 2000;140(1):98-104.
8. **Theusinger OM, Leyvraz PF, Schanz U, et al.** Treatment of iron deficiency anemia in orthopedic surgery with intravenous iron: efficacy and limits: a prospective study. *Anesthesiology* 2007;107(6):923-927.
9. **Piednoir P, Allou N, Driss F, et al.** Preoperative iron deficiency increases transfusion requirements and fatigue in cardiac surgery patients: a prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28(11):796-801.
10. **Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al.** Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010;31(15):1872-1880.
11. **McLean E, Cogswell M, Egli I, et al.** Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12(4):444-454.
12. **Andres E, Federici L, Serraj K, et al.** Update of nutrient-deficiency anemia in elderly patients. *Eur J Intern Med* 2008;19(7):488-493.
13. **Goodnough LT, Maniatis A, Earnshaw P, et al.** Detection, evaluation, and management of preoperative anaemia in the elective orthopaedic surgical patient: NATA guidelines. *Br J Anaesth* 2011;106(1):13-22.
14. **Beris P, Munoz M, Garcia-Erce JA, et al.** Perioperative anaemia management: consensus statement on the role of intravenous iron. *Br J Anaesth* 2008;100(5):599-604.
15. **Bonnar J, Goldberg A, Smith JA.** Do pregnant women take their iron? *Lancet* 1969;1(7592):457-458.
16. **Andrews CM, Lane DW, Bradley JG.** Iron pre-load for major joint replacement. *Transfus Med* 1997;7(4):281-286.
17. **Lidder PG, Sanders G, Whitehead E, et al.** Pre-operative oral iron supplementation reduces blood transfusion in colorectal surgery - a prospective, randomised, controlled trial. *Ann R Coll Surg Engl* 2007;89(4):418-421.
18. **Arlet JB, Pouchot J, Lasocki S, et al.** [Iron therapy: Indications, limitations and modality.]. *Rev Med Interne* 2012.
19. **Lyseng-Williamson KA, Keating GM.** Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009;69(6):739-756.
20. **Notebaert E, Chauny JM, Albert M, et al.** Short-term benefits and risks of intravenous iron: a systematic review and meta-analysis. *Transfusion* 2007;47(10):1905-1918.

21. **Kim YH, Chung HH, Kang SB, et al.** *Safety and usefulness of intravenous iron sucrose in the management of preoperative anemia in patients with menorrhagia: a phase IV, open-label, prospective, randomized study.* *Acta Haematol* 2009;121(1):37-41.
22. **Seid MH, Derman RJ, Baker JB, et al.** *Ferric carboxymaltose injection in the treatment of postpartum iron deficiency anemia: a randomized controlled clinical trial.* *Am J Obstet Gynecol* 2008;199(4):435 e431-437.