

Carence martiale post-traumatique

Pr Sigismond LASOCKI¹, Dr Maxime LEGER¹, Dr Emmanuel RINEAU¹

¹*Département Anesthésie-Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Angers, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 09, France*

Auteur correspondant : Pr Sigismond LASOCKI
Email : Silasocki@chu-angers.fr

Conflits d'intérêts :

Sigismond Lasocki a reçu des financements de VIFORPHARMA pour de la recherche et des conférences, et a conduit un PHRC sur les fractures du col du fémur avec le soutien en nature (médicament) de PHARMACOSMOS.

Les autres auteurs n'ont pas de conflits à déclarer.

Points Essentiels

- Toute hémorragie induit une carence martiale.
- La correction d'une carence martiale peut être très lente (plusieurs mois), l'absorption du fer étant physiologiquement très limitée.
- La carence martiale est responsable de fatigue et de faiblesse musculaire, indépendamment de l'anémie.
- Le diagnostic de la carence martiale est complexe en présence d'inflammation, les indices des globules rouges (%HYPO et RetHe) sont les meilleurs marqueurs, mais ils ne sont utilisables après transfusion.
- Le fer intraveineux est supérieur au fer oral pour le traitement de la carence martiale.

1. Métabolisme du fer

L'organisme d'un être humain adulte contient normalement entre 35 et 45 mg/kg de fer, soit à peu près 4 g. Les deux tiers (environ 2700 mg) sont utilisés pour l'érythropoïèse et sont répartis entre les globules rouges circulants (environ 1800 mg, au sein de l'hémoglobine), la moelle osseuse (environ 300 mg, là encore dans l'hémoglobine des progénitures médullaires) et les macrophages du système réticulo-endothéliale (pour environ 600 mg). On comprend pourquoi tout saignement induit directement une perte de fer. Parallèlement, en plus du stockage dans les macrophages du système réticulo-endothélial, il existe un stockage du fer au niveau hépatique (autour de 500 mg). C'est la transferrine qui permet le transport du fer entre ces différents compartiments (Figure 1).

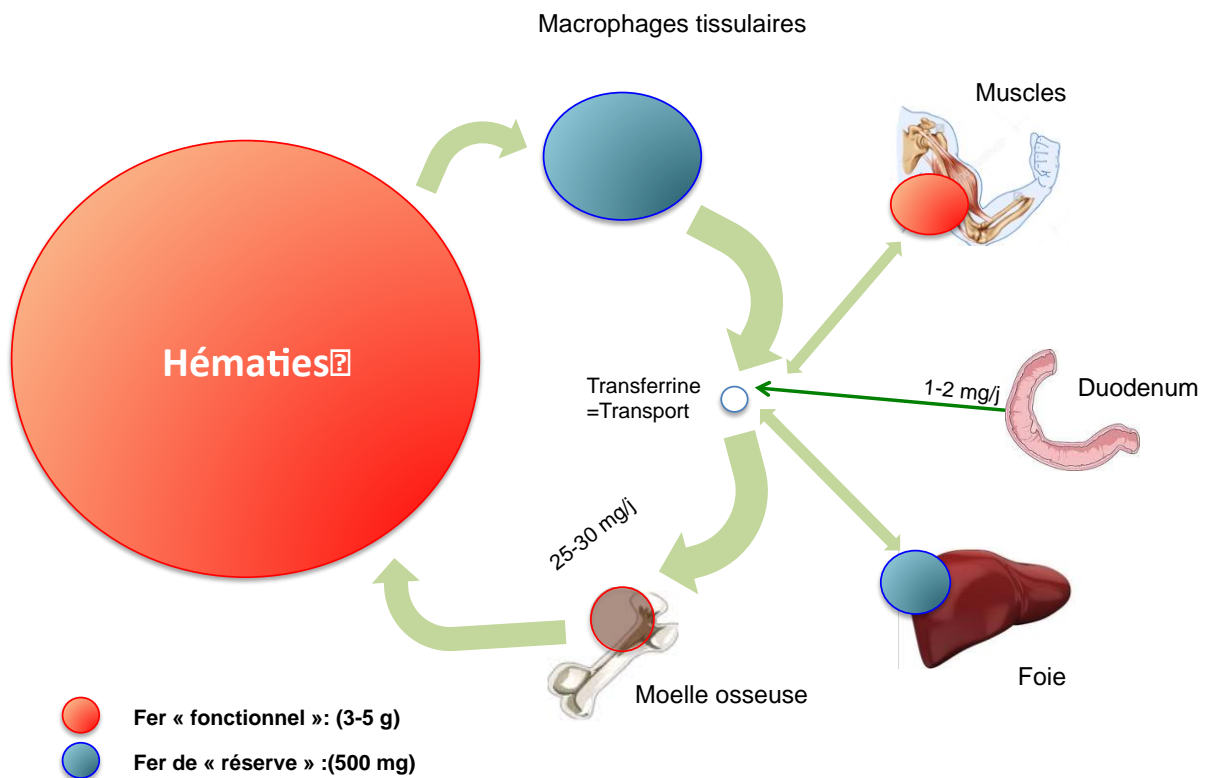


Figure 1 : Répartition du fer dans l'organisme

L'érythropoïèse est un phénomène continu, très actif : 1/120^{ème} des hématies est renouvelé chaque jour (soit plus de 100 millions par secondes !). La quantité de fer nécessaire pour produire l'hémoglobine de ces hématies est estimée à 25-30 mg/jour. Ces besoins sont couverts essentiellement par le recyclage du fer héminique (ie. du fer contenu dans l'hémoglobine des globules rouges sénescents détruits dans les macrophages) et non par des apports extérieurs. Le métabolisme du fer fonctionne donc en « circuit fermé » [1], puisque les pertes (par desquamation de la muqueuse digestive, menstruations ou autres pertes sanguines) ne constituent qu'environ 1 à 2 mg de fer / jour et sont compensées par les apports alimentaires. L'absence de voie d'excrétion du fer explique pourquoi son absorption est très limitée afin de prévenir la surcharge en fer.

Le fer est utilisé pour le transport de l'oxygène via l'hémoglobine mais également dans tous les autres compartiments cellulaires, notamment dans la myoglobine musculaire (environ 300 mg), où il participe à l'oxygénation tissulaire, mais également au sein des cytochromes mitochondriaux (centres Fer-Soufre, compartiments cellulaires contenant environ 2 % du fer). Ceci explique pourquoi la carence martiale est responsable de fatigue et de faiblesse musculaire, indépendamment de l'anémie [2]. La correction de la carence martiale, même en l'absence d'anémie, permet ainsi d'améliorer la fatigue et la distance de marche par exemple [3].

Cette absorption est encore plus réduite en présence d'inflammation, mais aussi par l'apport de fer lui-même, avec un rétrocontrôle négatif lié entre autre à l'induction de la synthèse d'hepcidine [4].

L'hepcidine est la principale hormone de régulation du métabolisme du fer. Elle est synthétisée par le foie et agit au niveau des macrophages tissulaires et des entérocytes duodénaux, en bloquant la sortie du fer (et donc le recyclage du fer héminique d'une part et l'absorption digestive d'autre part) par sa fixation à la ferroportine [1]. La synthèse d'hepcidine est induite par la surcharge en fer et l'inflammation. Ceci explique l'hyposidérémie et la faible absorption digestive du fer observée dans les états inflammatoires. À l'inverse, la stimulation de l'érythropoïèse et la carence martiale répriment la synthèse d'hepcidine, permettant ainsi l'utilisation du fer [5].

Il est également important de souligner ici que les réserves physiologiques en fer ne sont pas importantes, correspondant au fer contenu dans 2-3 g/dl d'Hb. On comprend pourquoi la correction d'une anémie post-hémorragique est très lente. Ainsi, il faut 90 jours pour revenir à 80 % du taux d'Hb de base après un don du sang de 500ml, et plus de 150 jours (soit près de 6 mois), si l'on est carencé en fer [6] ! Ceci est la base du rationnel pour la correction des anémies post-hémorragiques par le fer.

2. Physiopathologie de la carence martiale post-traumatique

La carence martiale « absolue »

Comme nous l'avons souligné ci-dessus, toute perte d'hémoglobine (ie. par hémorragie) induit une perte de fer et peut conduire à une carence martiale. La prévalence de la carence martiale est donc théoriquement élevée après traumatisme. La première cause de carence martiale post-traumatique est la perte d'hémoglobine, induisant une « carence martiale vraie »

ou « absolue ». Cette carence martiale peut être estimée par la baisse d'Hb, on estime qu'un litre de sang contient 500 mg de fer.

La carence martiale « fonctionnelle »

Cependant, les traumatismes sont associés à une réaction inflammatoire intense, qui a également un impact sur le métabolisme du fer. L'inflammation induit la synthèse de l'hepcidine (hormone peptidique hépatique) qui, à son tour, bloque la ferroportine empêchant ainsi le relargage du fer macrophagique et l'absorption du fer digestif [1,7,8]. L'inflammation est donc responsable à la fois d'une baisse du fer sérique et de la disponibilité du fer pour l'érythropoïèse, mais également d'une diminution de l'absorption digestive qui empêche la reconstitution des réserves [9] (alors même que l'absorption est déjà limitée par un rétrocontrôle négatif puissant [10]).

De fait, les cohortes récentes montrent que l'hepcidine est induite au décours de traumatisme et/ou lors de séjour en réanimation et que plus l'hepcidine est élevée, plus les patients sont anémiques [11]. Ceci est cohérent avec l'observation que la quasi-totalité des patients traumatisés sont anémiques à J10 [12].

Ces deux mécanismes intriqués compliquent le diagnostic, comme nous allons le voir.

3. Diagnostic de la carence martiale post-traumatique : quels marqueurs ?

Les marqueurs « habituels »

Il existe des recommandations de l'HAS pour le diagnostic de la carence martiale (<https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011->

11/fiche_buts_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-07-51_399.pdf) : en première intention, il faut doser la ferritine seule.

La ferritine est en effet le marqueur de référence de la carence martiale, mais elle pose plusieurs problèmes [13, 14] :

- Il n'existe pas de standardisation du dosage, conduisant à des valeurs différentes selon les tests.
- Les seuils diagnostic de la carence martiale reposent essentiellement sur des accords d'experts, avec une certaine variabilité en fonction des contextes.
- La ferritine n'est plus utilisable en présence d'inflammation.

En pratique, on peut retenir qu'en présence d'inflammation, une ferritine < 100 ng/l indique une carence martiale absolue, mais une ferritine > 100 ng/l ne l'élimine pas !

Au dosage de ferritine, on peut ajouter un dosage de saturation de la transferrine (TSAT, obtenu en dosant en même temps le fer sérique et la transferrine). Une saturation $< 20\%$ indique un défaut de libération du fer. Ainsi, les définitions habituelles de la carence martiale (notamment retenue par la société européenne de cardiologie [15]) sont :

- Ferritine < 100 ng/l ou
- Ferritine < 300 ng/l et TSAT $< 20\%$

Diagnostic de la carence martiale en présence d'inflammation

Cependant, en cas d'inflammation, ces marqueurs ne sont plus utilisables. Il n'existe alors pas de consensus définitif.

Certaines recommandations préconisent l'utilisation d'indices de la numération [16] : le pourcentage de globules rouges hypochromes (%HYPO) et le contenu réticulocytaire en

hémoglobine (RetHe). Ces indices sont obtenus à partir des automates de numération sanguine (donc sur la NFS), sans surcoût.

Ainsi un pourcentage de globules rouges hypochromes $> 10 \%$ ($N < 2,5 \%$) ou un contenu réticulocytaire en hémoglobine (RetHe) $< 29 \text{ pg}$ indiquent une carence martiale.

Si ces marqueurs sont considérés comme les meilleurs, ils ne sont plus utilisables en cas de transfusion sanguine [16]. Le diagnostic est alors compliqué, un des marqueurs proposé est alors le récepteur soluble à de la transferrine (sTfR), indiquant une carence martiale s'il est élevé. Il peut être utilisé dans l'index de ferritine comme suit :

Index de ferritine = $\text{sTfR} / \log(\text{ferritine})$

Un index > 2 indique la carence martiale [17,18]. Il est également possible de combiner les différents marqueurs [17]. Cependant, il n'existe pas de données validant véritablement ces marqueurs dans le contexte de la traumatologie [19]. L'avenir est possiblement le dosage de l'hepcidine, qui a déjà montré un intérêt pronostic en réanimation [20, 21], une valeur basse indiquant la carence [21].

4. Quand et comment traiter la carence martiale ?

Comme nous l'avons répété, les saignements sont responsables de perte de fer et l'anémie induite peut être très longue à se corriger (plusieurs mois !). Par ailleurs, la carence martiale est directement responsable de fatigue et de faiblesse musculaire, qui peuvent impacter la récupération. Il y a donc un enjeu à traiter cette carence.

Le fer oral

Il existe peu de données, mais une étude randomisée contrôlée contre placebo a montré une réduction de la transfusion sanguine chez les patients de réanimation traités par fer oral vs placebo, particulièrement chez les patients carencés [22]. Les études récentes suggèrent qu'il faut donner des faibles doses (autour de 60 mg fer/élément) et idéalement un jour sur deux, de façon à optimiser l'absorption tout en limitant les effets secondaires [10].

Cependant les doses réellement absorbées (autour de 10 mg/j) restent très faibles [4]. Il faut en effet autour de 200 à 400 mg de fer pour augmenter l'hémoglobinémie de 1 g/dl... soit environ 1 mois de traitement ! Ceci explique pourquoi la voie intraveineuse, permettant de donner jusqu'à 20 mg/kg de fer en une fois, est toujours plus efficace [23].

Le fer intraveineux

Les nouvelles formulations de fer intraveineux permettent l'injection de doses élevées de fer et sont particulièrement intéressantes. Parmi elles, le carboxymaltose ferrique (Ferinject®, 100 à 1000 mg par injection) est le seul disponible actuellement en France, mais d'autres spécialités, disponibles en Europe et aux États-Unis devraient bientôt arriver sur le marché français (en particulier le fer isomaltoside Monofer® 100 à 2000 mg/injection). Ces nouvelles formulations ont deux avantages : une durée d'injection intraveineuse plus courte et une dose injectable maximale possible par perfusion plus importante. Par exemple, une ampoule de 100 mg carboxymaltose ferrique peut être administrée en IV direct, alors que l'administration de la même dose sous forme d'hydroxyde ferrique – saccharose nécessite 30 minutes ; de la même façon, 200 mg de Ferinject® se perfuse en 6 minutes, contre 60 minutes à 2 heures de perfusion. Par ailleurs, la dose maximale que l'on peut administrer en une fois est de 300 mg pour les complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose (puis 200 mg/2 jours) alors qu'elle est

de 1000 mg (en 15 minutes) pour le carboxymaltose ferrique (et de 20 m/kg ou 2000 mg en 30 minutes avec l'isomaltide ferrique). Ceci est primordial lorsque l'on sait que le déficit calculé moyen en fer est de 1500 mg pour les patients présentant une anémie par carence martiale [24]. On mesure bien ici que le traitement par fer IV permet d'apporter en une fois des doses de fer équivalentes à 4 mois de traitement per os. Le prix du carboxymaltose ferrique est 5 fois plus élevé que les complexes d'hydroxyde ferrique – saccharose mais reste modéré (environ 15 € l'ampoule de 100 mg).

Le principal risque de ces traitements est l'anaphylaxie, mais il est modeste. Dans une très large cohorte de plus de 688 000 patients traités par fer intraveineux, seuls 274 cas d'anaphylaxies ont été observés à la première injection et 170 après plusieurs injections, soit un risque d'anaphylaxie de 68/100.000 et 24/100.000 pour les fers avec dextran et sans dextran [25] (pour comparaison, le taux de réactions allergiques rapporté pour la pénicilline est entre 0,3 et 4,5 % !). Cette étude montre surtout que les fers sucroses (disponibles en France) sont responsables de significativement moins d'allergies (OR 3,6[2,4-5,4] comparés aux fers avec dextran) [25]. Concernant le carboxymaltose ferrique, il y a bien entendu beaucoup moins de données, puisqu'il est sur le marché depuis moins longtemps. Cependant le taux de réactions allergiques observées lors des premières études est très faible (1,1 % de rash cutanée ou réactions au point de ponction), et ne compte aucun cas d'allergie grave (sur 1968 patients traités) [26]. Il faut bien entendu attendre les données de pharmacovigilance pour confirmer cette impression d'une moindre toxicité.

Le second risque « théorique » est le risque infectieux [23]. Cependant, ceci n'a pas été retrouvé dans les études sur les patients traumatisés ou de réanimation [27-29]. Au contraire, il a même été récemment rapporté que la carence martiale est un risque de bactériémie chez les patients de réanimation [30].

Conclusion

En pratique, il n'est pas légitime d'apporter du fer systématiquement dès l'admission des patients traumatisés, car cela ne permet pas de réduire la transfusion [31]. En revanche, il semble légitime d'apporter du fer plutôt par voie intraveineuse, lorsque l'hémoglobine est basse (signant une perte de fer), à distance de la phase initiale. Un traitement martial (autour de 1 g en moyenne) permet d'améliorer le taux d'hémoglobine à la sortie de l'hôpital [27]. Des études sont nécessaires pour évaluer si cela permettrait d'améliorer la récupération des patients.

Références

1. Lasocki S, Longrois D, Montravers P, Beaumont C: Hepcidin and anemia of the critically ill patient. *Anesthesiology* 2011, 114(3):688-694.
2. Haas JD, Brownlie Tt: Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* 2001, 131(2S-2):676S-688S; discussion 688S-690S.
3. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, Luscher TF, Bart B, Banasiak W, Niegowska J *et al*: Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009, 361(25):2436-2448.
4. Moretti D, Goede JS, Zeder C, Jiskra M, Chatzinakou V, Tjalsma H, Melse-Boonstra A, Brittenham G, Swinkels DW, Zimmermann MB: Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015, 126(17):1981-1989.
5. Lasocki S, Millot S, Andrieu V, Letteron P, Pilard N, Muzeau F, Thibaudeau O, Montravers P, Beaumont C: Phlebotomies or erythropoietin injections allow mobilization of iron stores in a mouse model mimicking intensive care anemia. *Crit Care Med* 2008, 36(8):2388-2394.
6. Kiss JE, Brambilla D, Glynn SA, Mast AE, Spencer BR, Stone M, Kleinman SH, Cable RG, National Heart L, Blood Institute Recipient E *et al*: Oral iron supplementation after blood donation: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015, 313(6):575-583.
7. Delaby C, Pilard N, Goncalves AS, Beaumont C, Canonne-Hergaux F: The presence of the iron exporter ferroportin at the plasma membrane of macrophages is enhanced by iron loading and downregulated by hepcidin. *Blood* 2005, 106:3979-3984.
8. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I, Beaumont C, Kahn A, Vaulont S: The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest* 2002, 110(7):1037-1044.
9. Theurl I, Aigner E, Theurl M, Nairz M, Seifert M, Schroll A, Sonnweber T, Eberwein L, Witcher DR, Murphy AT *et al*: Regulation of iron homeostasis in anemia of chronic disease and iron deficiency anemia: diagnostic and therapeutic implications. *Blood* 2009, 113(21):5277-5286.
10. Stoffel NU, Cercamondi CI, Brittenham G, Zeder C, Geurts-Moespot AJ, Swinkels DW, Moretti D, Zimmermann MB: Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet Haematol* 2017, 4(11):e524-e533.
11. Cherry-Bukowiec JR, Engoren M, Wiktor A, Raghavendran K, Napolitano LM: Hepcidin and Anemia in Surgical Critical Care: A Prospective Cohort Study. *Crit Care Med* 2018.
12. Sihler KC, Raghavendran K, Westerman M, Ye W, Napolitano LM: Hepcidin in trauma: linking injury, inflammation, and anemia. *J Trauma* 2010, 69(4):831-837.
13. Garcia-Casal MN, Pasricha SR, Martinez RX, Lopez-Perez L, Pena-Rosas JP: Are Current Serum and Plasma Ferritin Cut-offs for Iron Deficiency and Overload Accurate and Reflecting Iron Status? A Systematic Review. *Arch Med Res* 2018, 49(6):405-417.
14. Garcia-Casal MN, Pena-Rosas JP, Pasricha SR: Rethinking ferritin cutoffs for iron deficiency and overload. *Lancet Haematol* 2014, 1(3):e92-94.

15. Okonko DO, Mandal AK, Missouriis CG, Poole-Wilson PA: Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011, 58(12):1241-1251.
16. Thomas DW, Hinchliffe RF, Briggs C, Macdougall IC, Littlewood T, Cavill I, British Committee for Standards in H: Guideline for the laboratory diagnosis of functional iron deficiency. *Br J Haematol* 2013, 161(5):639-648.
17. Thomas C, Kirschbaum A, Boehm D, Thomas L: The diagnostic plot: a concept for identifying different states of iron deficiency and monitoring the response to epoetin therapy. *Med Oncol* 2006, 23(1):23-36.
18. Weiss G, Goodnough LT: Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005, 352(10):1011-1023.
19. Pirie K, Myles P, Wood E: Anemia and iron-restricted erythropoiesis in traumatic critical illness. *The journal of trauma and acute care surgery* 2016, 80(3):538-545.
20. Lasocki S, Lefebvre T, Mayeur C, Puy H, Mebazaa A, Gayat E, group F-Is: Iron deficiency diagnosed using hepcidin on critical care discharge is an independent risk factor for death and poor quality of life at one year: an observational prospective study on 1161 patients. *Crit Care* 2018, 22(1):314.
21. Lasocki S, Baron G, Driss F, Westerman M, Puy H, Boutron I, Beaumont C, Montravers P: Diagnostic accuracy of serum hepcidin for iron deficiency in critically ill patients with anemia. *Intensive Care Med* 2010, 36(6):1044-1048.
22. Pieracci FM, Henderson P, Rodney JR, Holena DN, Genisca A, Ip I, Benkert S, Hydo LJ, Eachempati SR, Shou J *et al*: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of effects of enteral iron supplementation on anemia and risk of infection during surgical critical illness. *Surg Infect (Larchmt)* 2009, 10(1):9-19.
23. Litton E, Xiao J, Ho KM: Safety and efficacy of intravenous iron therapy in reducing requirement for allogeneic blood transfusion: systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ* 2013, 347:f4822.
24. Koch TA, Myers J, Goodnough LT: Intravenous Iron Therapy in Patients with Iron Deficiency Anemia: Dosing Considerations. *Anemia* 2015, 2015:763576.
25. Wang C, Graham DJ, Kane RC, Xie D, Wernecke M, Levenson M, MaCurdy TE, Houstoun M, Ryan Q, Wong S *et al*: Comparative Risk of Anaphylactic Reactions Associated With Intravenous Iron Products. *JAMA* 2015, 314(19):2062-2068.
26. Lyseng-Williamson KA, Keating GM: Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* 2009, 69(6):739-756.
27. Investigators I, Litton E, Baker S, Erber WN, Farmer S, Ferrier J, French C, Gummer J, Hawkins D, Higgins A *et al*: Intravenous iron or placebo for anaemia in intensive care: the IRONMAN multicentre randomized blinded trial : A randomized trial of IV iron in critical illness. *Intensive Care Med* 2016, 42(11):1715-1722.
28. Pieracci FM, Barie PS: Diagnosis and management of iron-related anemias in critical illness. *Crit Care Med* 2006, 34(7):1898-1905.
29. Pieracci FM, Barie PS: Iron and the risk of infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005, 6 Suppl 1:S41-46.
30. Mohus RM, Paulsen J, Gustad L, Askim A, Mehl A, DeWan AT, Afset JE, Asvold BO, Solligard E, Damas JK: Association of iron status with the risk of bloodstream infections: results from the prospective population-based HUNT Study in Norway. *Intensive Care Med* 2018, 44(8):1276-1283.
31. Pieracci FM, Stovall RT, Jaouen B, Rodil M, Cappa A, Burlew CC, Holena DN, Maier R, Berry S, Jurkovich J *et al*: A multicenter, randomized clinical trial of IV iron supplementation for anemia of traumatic critical illness*. *Crit Care Med* 2014, 42(9):2048-2057.

