

La carence martiale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Iron deficiency in inflammatory bowel diseases

Vered Abitbol

Hôpital Cochin,
Service de gastroentérologie,
27 rue du Faubourg Saint-Jacques,
75014 Paris,
France

e-mail : <vered.abitbol@aphp.fr>

Résumé

La carence martiale (CM) est fréquente chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). Elle peut altérer la qualité de vie des patients même en l'absence d'anémie. C'est la principale cause des anémies au cours des MICI. La CM peut résulter d'un saignement chronique, d'une malabsorption intestinale secondaire à l'inflammation ou plus rarement, d'une insuffisance intestinale ou d'une carence d'apport. Le dosage de la ferritine sérique permet d'estimer les réserves en fer de l'organisme et une ferritinémie < 30 ng/ml est un critère diagnostique de carence martiale dans les MICI. Le diagnostic de carence en fer peut être difficile en présence d'inflammation qui augmente la ferritinémie. Des experts ont proposé d'augmenter les seuils de ferritine de 30 à 100 µg/L en cas d'inflammation pour poser le diagnostic de CM. Toutefois, si l'augmentation des seuils augmente sa sensibilité diagnostique, c'est au prix d'une perte de spécificité. Le dosage sérique du récepteur soluble de la transferrine (sTfR) et le calcul du ratio sTfR/log ferritine pourraient aider à diagnostiquer une CM vraie en présence d'inflammation. La CM et l'anémie doivent être systématiquement dépistées et traitées au cours des MICI. Une CM symptomatique doit être traitée même en l'absence d'anémie. L'objectif du traitement martial est de normaliser l'hémoglobine et les réserves en fer (ferritine). Le traitement par fer intraveineux est le traitement de première ligne chez les patients ayant un MICI active. Après un traitement efficace, les patients doivent être surveillés pour dépister une récurrence de CM.

■ **Mots clés** : fer, carence martiale, anémie, maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Abstract

Iron deficiency (ID) is common in inflammatory bowel diseases (IBD) and can negatively impact quality of life of patients even without anemia. ID is the main cause of anemia in IBD patients as a consequence of intestinal bleeding and/or malabsorption related to inflammation and less frequently, to intestinal failure or low dietary intake. Measurement of serum ferritin provides the most useful indirect estimate of body iron stores and ferritin level < 30 ng/mL is a diagnostic criterion of ID. The diagnosis of ID is difficult in the presence of inflammation, since ferritin which is an acute phase reactant increases its concentration. Guidelines in IBD consider ferritin level between 30-100 ng/mL associated with inflammation as diagnostic criteria for ID. However, if increased ferritin cut-off improves its sensitivity, it is at the cost of loss in specificity. Dosage of soluble transferrin receptor (sTfR) in serum and the ratio sTfR/log ferritin could help to

*Cet article est issu du symposium *La carence martiale, au-delà de l'anémie*, qui a eu lieu le 24 mars 2018 à l'occasion des Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive. Cet événement était organisé par John Libbey Eurotext avec le soutien

**HEPATO-GASTRO
et Oncologie digestive**

Tirés à part : V. Abitbol

Pour citer cet article : Abitbol V. La carence martiale au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 468-472. doi : 10.1684/hpg.2018.1605

doi: 10.1684/hpg.2018.1605

diagnose true ID in patients with inflammation. All patients with IBD should be assessed for the presence of ID and anemia. Symptomatic patients with ID should be treated even without anemia. The goal of iron supplementation is to normalize hemoglobin levels and iron stores. Intravenous iron should be considered as first line treatment in patients with active IBD. After successful treatment, patients with IBD should be monitored for recurrent ID.

■ **Key words:** iron, iron deficiency, anemia, Inflammatory Bowel Disease (IBD)

La carence martiale (CM) est fréquente au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) [1]. Elle peut altérer la qualité de vie des patients même en l'absence d'anémie. C'est la principale cause des anémies au cours des MICI. La CM peut résulter d'un saignement chronique, d'une malabsorption intestinale secondaire à l'inflammation ou plus rarement, d'une insuffisance intestinale ou d'une carence d'apport. Son diagnostic peut être difficile en cas d'inflammation qui entraîne une augmentation du taux de ferritine sérique [2]. Le traitement d'une CM requiert des modalités particulières chez les patients ayant une MICI [3].

Épidémiologie

Une enquête menée chez des 334 gastroentérologues issus de 9 pays d'Europe et évaluant leurs 5 derniers patients vus en consultation pour une MICI, montre que la CM est probablement sous-estimée dans cette population [4]. Dans une revue systématique [5] la prévalence de la CM variait de 36 % à 90 % selon la définition de carence martiale et le type de cohorte évaluée. Dans l'étude de Gisbert *et al.* [6], la prévalence moyenne de CM dans les MICI, calculée à partir des études disponibles dans la littérature, est de 45 % (95 % intervalle de confiance [IC] 40-50 %).

“ **La prévalence moyenne la carence martiale dans les MICI, calculée à partir des études disponibles dans la littérature, est de 45 %** ”

Abréviations

MICI	maladie inflammatoire chronique de l'intestin
CM	carence martiale
ECCO	European Crohn's and Colitis Organisation
sTfR	récepteur soluble de la transferrine
TFR-F	ratio sTfR/log ferritine

Physiopathologie

La CM observée au cours des MICI est multifactorielle. Elle peut être liée à un saignement digestif, à une diminution de l'absorption intestinale du fer liée à une résection intestinale ou à l'inflammation, et à une diminution des apports dans un contexte de poussée inflammatoire. Chez l'adulte, le fer se répartit de la façon suivante dans l'organisme : 1 000 mg en réserve (ferritine), 2 500 mg sous forme de fer fonctionnel (hémoglobine) et 6 mg sous forme circulante (transferrine, coefficient de saturation). À l'état normal, les apports (1 à 4 mg/j) compensent les pertes (1 à 4 mg/j). En fonction des besoins, la régulation du fer se fait via son absorption intestinale et la gestion des réserves (foie/macrophages). L'hormone clé de la régulation est l'hepcidine, qui interagit avec le principal exportateur de fer cellulaire nommé ferroportine. La synthèse hépatique d'hepcidine est contrôlée négativement en cas de CM et stimulée par les cytokines inflammatoires (IL 1, IL 6), avec en conséquence, un défaut d'absorption intestinale du fer et une séquestration du fer dans les macrophages (augmentation de la ferritine).

Présentation clinique

La CM peut altérer la qualité de vie des patients, déjà fragilisée par la MICI, même en l'absence d'anémie [1]. Elle peut entraîner de multiples symptômes, comprenant une diminution des performances physiques et cognitives, fatigue, céphalées, vertiges, dyspnée, syndrome des jambes sans repos, chute des cheveux, stomatite, glossite et baisse de la libido. La CM peut aussi augmenter le risque thromboembolique des patients ce d'autant qu'il existe une thrombocytose associée [7].

“ **La carence martiale peut altérer la qualité de vie des patients, déjà fragilisée par la MICI, même en l'absence d'anémie** ”

Diagnostic

Le dosage de la ferritine sérique permet d'estimer les réserves en fer de l'organisme et une ferritinémie < 30 ng/mL est un critère diagnostique de carence martiale dans les MICI [3, 8]. Néanmoins, le diagnostic de carence en fer peut être difficile en présence d'inflammation qui augmente la ferritinémie. En effet, en phase aiguë inflammatoire, l'interleukine 6 stimule la synthèse hépatique d'hepcidine aboutissant à une diminution de l'absorption intestinale du fer et à sa séquestration dans les macrophages. C'est la raison pour laquelle des experts ont proposé d'augmenter les seuils de ferritine en cas d'inflammation pour poser le diagnostic de CM. Toutefois, si l'augmentation des seuils augmente sa sensibilité diagnostique, c'est au prix d'une perte de spécificité. Selon les recommandations de l'ECCO [3] une carence martiale vraie est « probable » en cas d'inflammation et de ferritinémie entre 30 et 100 µg/L.

“ Une ferritinémie < 30 ng/mL est un critère diagnostique de carence martiale dans les MICI. Néanmoins, le diagnostic de carence en fer peut être difficile en présence d'inflammation qui augmente la ferritinémie ”

La confirmation diagnostique de carence martiale vraie associée à l'inflammation a une importance clinique pour éviter des traitements inutiles. Plusieurs paramètres biologiques ont été étudiés dans le but d'avoir un outil diagnostique de carence martiale vraie fiable. Le récepteur soluble de la transferrine (sTfR) sérique est un indicateur des besoins de fer pour l'érythropoïèse. Cependant, son expression cellulaire est également modifiée par l'inflammation affectant sa sensibilité diagnostique dans les MICI. Un ratio calculé : sTfR/log ferritine (TFR-F) a été développé comme un indicateur précis de CM vraie chez les patients atteints d'inflammation [8]. Nous avons récemment montré [2] en utilisant un seuil de TFR-F > 2, qu'il permettait d'augmenter de 36 % le taux diagnostique de CM dans les MICI. Pour des raisons de coût et de disponibilité, nous préconisons de ne l'utiliser qu'après un dosage initial de ferritine, et en cas d'inflammation avec ferritine normale. Notre proposition diagnostique des anémies en cas d'inflammation est rapportée dans la figure 1.

Traitement [3, 9]

La première étape du traitement est le contrôle de la maladie inflammatoire. La seconde étape comprend le traitement martial. Selon les recommandations d'ECCO [3], l'apport de fer est recommandé chez tous les patients atteints de

MICI qui ont une anémie par CM [EL 1]. L'objectif thérapeutique est de normaliser le taux d'hémoglobine et les réserves de fer (ferritine) [EL 1]. Les carences martiales symptomatiques sans anémie doivent être traitées de la même façon que pour les patients sans MICI. En cas d'anémie sévère (hémoglobine < 7-8 g/dL) d'installation rapide, dans un contexte de saignement et/ou si mal tolérée, des transfusions sanguines sont indiquées. Le traitement martial peut être administré par voie orale ou par voie injectable.

“ La première étape du traitement est le contrôle de la maladie inflammatoire. La seconde étape comprend le traitement martial ”

Le fer oral a l'avantage d'une administration facile et d'un faible coût. Toutefois, il est souvent mal toléré et mal absorbé surtout en cas d'inflammation. Son efficacité est lente puisqu'il faut plusieurs semaines pour augmenter l'hémoglobine, plusieurs mois pour la normaliser et environ 6 mois pour restaurer les stocks [9, 10]. Par ailleurs, des données publiées suggèrent une possible exacerbation de la MICI par le fer oral [11]. Le fer intraveineux a l'avantage de sa rapidité d'action [12] et de sa bonne tolérance digestive. Depuis janvier 2014, il doit être administré dans un établissement de santé avec une surveillance adaptée à une éventuelle réaction allergique. Depuis la mise à disposition du fer injectable sous forme carboxymaltose, l'estimation des besoins en fer basée sur le poids et l'hémoglobine s'est simplifiée [3]. L'administration d'une dose maximale de 1 000 mg par perfusion est possible pour le fer carboxymaltose [13] corrigeant ainsi plus rapidement l'anémie que le fer sucrose [13]. Selon le Consensus Européen publié en 2015 [3], l'administration intraveineuse de fer doit être privilégiée chez les patients atteints de MICI active, ce d'autant qu'ils ont présenté une intolérance au fer oral, qu'ils ont une anémie avec hémoglobine < 10 g/dL et chez les patients nécessitant un agent stimulant l'érythropoïèse. Néanmoins, après correction d'une CM, la récurrence est fréquente chez les patients souffrant de MICI [14]. Dans l'étude d'Evstatiev *et al.* [15], le délai moyen de récurrence de l'anémie après traitement efficace par fer carboxymaltose était de 7,6 mois. Ainsi, afin de prévenir la récurrence d'une CM, les patients atteints de MICI doivent être surveillés tous les trois mois l'année qui suit la correction de la carence, puis tous les 6 à 12 mois par la suite [3].

“ L'administration intraveineuse de fer doit être privilégiée chez les patients atteints de MICI active ”

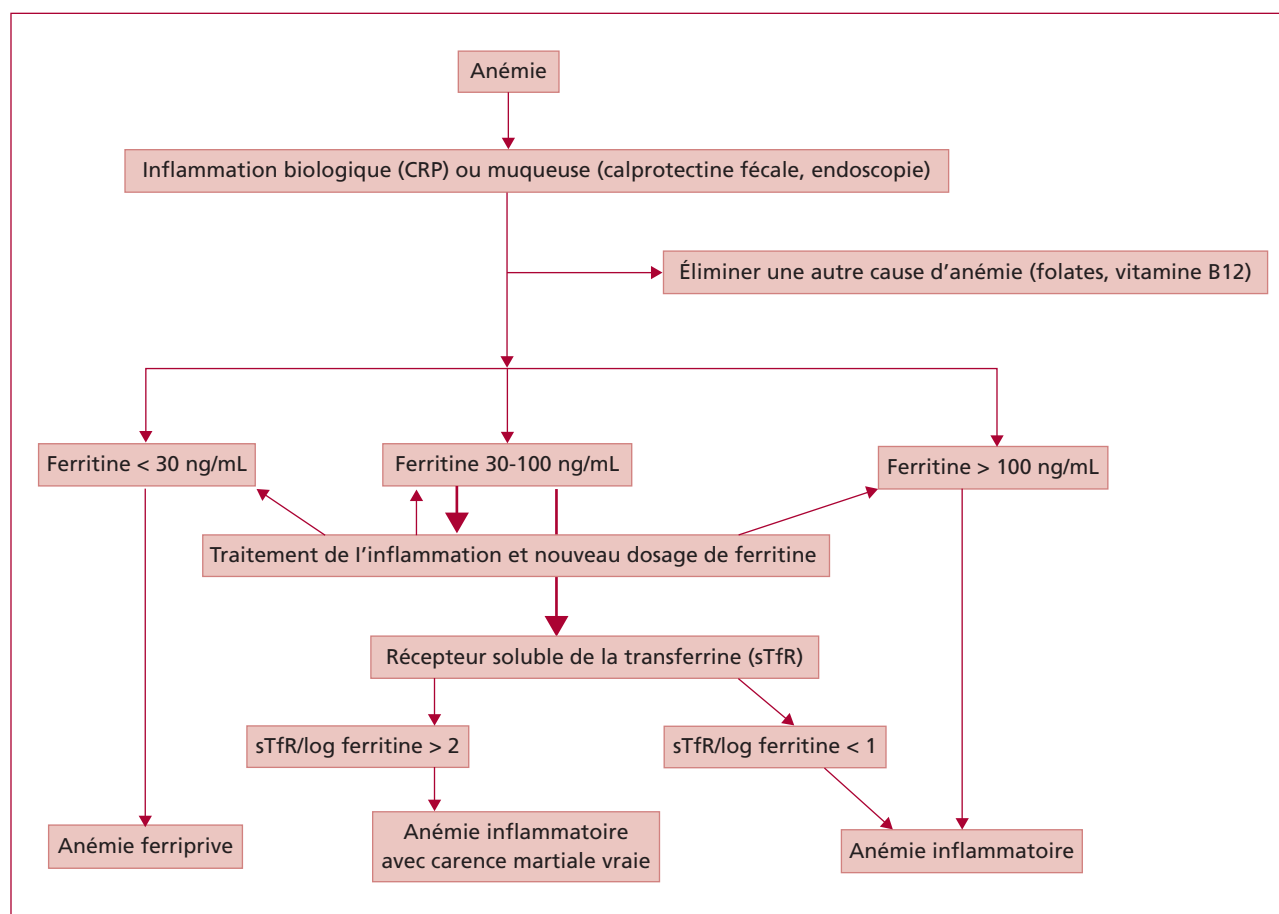


Figure 1. Diagnostic étiologique d'une anémie en présence d'inflammation (d'après [2] et [8]).

Take home messages

- La carence martiale est fréquente chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
- Une carence martiale symptomatique doit être traitée même en l'absence d'anémie.
- L'objectif du traitement martial est de normaliser l'hémoglobine et les réserves en fer (ferritine).
- Le traitement par fer intraveineux est le traitement de première ligne chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin active.
- Après un traitement efficace, les patients avec maladie inflammatoire chronique de l'intestin doivent être surveillés pour dépister une récurrence de carence martiale.

Conclusion

La CM est fréquente chez les patients atteints de MICI. Dans ce groupe de patients, la CM et l'anémie doivent être systématiquement dépistées et traitées. Une CM symptomatique doit être traitée même en l'absence d'anémie. L'objectif du traitement martial est de normaliser les réserves en fer (ferritine). Le traitement par fer intraveineux doit être préféré chez les patients ayant un MICI active. Les patients doivent être surveillés après traitement pour dépister une récurrence.

Soutien : cet article est issu d'un symposium organisé par John Libbey Eurotext avec le soutien institutionnel du laboratoire Vifor Pharma.

Liens d'intérêts : l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants en rapport avec l'article publié : interventions ponctuelles (conférences) à des congrès pour le laboratoire Vifor.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1. Gomollon F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases : a practical guide. *Drugs* 2013 ; 73 : 1761-1770.**
- 2. Abitbol V, Borderie D, Polin V, et al. Diagnosis of Iron Deficiency in Inflammatory Bowel Disease by Transferrin Receptor-Ferritin Index. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94(26):e1011.**
- 3. Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis* 2015 ; 9 : 211-222.**
- 4. Stein J, Bager B, Befrits R, et al. Anaemia management in patients with inflammatory bowel disease : routine practice across nine European countries. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 25 : 1456-63.**
- 5. Kulnigg S, Gasche C. Systematic review: Managing anaemia in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 ; 24 : 1507-23.**
- 6. Gisbert JP, Gomollon F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1299-1307.**
- 7. Reinisch W, Staun M, Bhandari S, et al. State of the iron: How to diagnose and efficiently treat iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013 ; 7 : 429-440.**
- 8. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005 ; 352 : 1011-1023.**
- 9. Nielsen OH, Ainsworth M, Coskun M, et al. Management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94 : 1-14.**
- 10. Schröder O, Mickisch O, Seidler U, et al. Intravenous iron sucrose versus oral iron supplementation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease—a randomized, controlled, open-label, multicenter study. *Am J Gastroenterol* 2005 ; 100 : 2503-9.**
- 11. Erichsen K, Ulvik RJ, Nysaeter G, et al. Oral ferrous fumarate or intravenous iron sucrose for patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2005 ; 40 : 1058-65.**
- 12. Lee TW, Kolber MR, Fedorak RN, et al. Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* 2012 ; 6 : 267-75.**
- 13. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, et al. FERGlicor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011 ; 14 : 846-53.**
- 14. Kulnigg S, Teischinger L, Dejaco C, et al. Rapid recurrence of IBD-associated anemia and iron deficiency after intravenous iron sucrose and erythropoietin treatment. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 1460-7.**
- 15. Evstatiev R, Alexeeva O, Bokemeyer B, et al. Ferric carboxymaltose prevents recurrence of anemia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013 ; 11 : 269-77.**