



Carence en fer sans anémie : où en est-on en 2012 ?

Faut-il traiter la carence en fer sans anémie? Poser cette question provoque déjà la controverse. Le développement ces dernières années de nouvelles formes de fer intraveineux a encore sensibilisé le débat. Qu'en est-il donc en 2012? Cet article va essayer de donner un point de vue pratique de la situation actuelle et de mieux définir la place des nouveaux traitements de fer par voie intraveineuse.

Rev Med Suisse 2012; 8: 2277-81

B. Favrat
S. Waldvogel
Abramowski
P. Vaucher
J. Cornuz
J.-D. Tissot

Iron deficiency without anemia: where are we in 2012?

Should we treat iron deficiency without anemia? The simple fact that the question can be formulated already leads to controversies. During the past years, the development of a new formulation of intravenous iron has helped fuel the controversy. What is the situation in 2012? This article gives a practical point of view on the actual situation and provides indications on the use of new intravenous medications.

INTRODUCTION

Le concept de la carence en fer sans anémie suscite une question de fond importante; a-t-on créé une nouvelle maladie ou s'agit-il d'une problématique bien réelle qui mérite l'attention des médecins? En 1960, l'hématologue, Beutler¹ avait été le premier à démontrer que les femmes présentant des symptômes de carence en fer sans anémie (vertiges, mal de tête, fatigue) voient leur symptomatologie s'améliorer sous fer dans un essai clinique randomisé à double insu (contre placebo). Ce concept, largement oublié par la suite, a resurgi en 2003 grâce à des médecins généralistes suisses.² Ceux-ci avaient observé ce phénomène dans leur pratique et décidé de réaliser un nouvel essai clinique randomisé et contrôlé à double insu spéci-

fiquement axé sur la fatigue. Cette approche se basait non seulement sur la réalité clinique mais également sur la physiopathologie. En effet, le fer joue un rôle important dans l'utilisation de l'oxygène par les enzymes de la chaîne respiratoire au niveau des mitochondries et donc dans la production d'énergie; plusieurs études ont montré une fréquence élevée de déficit en fer au niveau médullaire en présence d'une ferritine $< 50 \mu\text{g/l}$.³ Si cet essai clinique suisse suggérait un bénéfice du fer en cas de fatigue sans anémie, il persistait toutefois un doute méthodologique, au vu de la difficulté à assurer le critère «aveugle» du traitement oral du fer, en raison de la coloration des selles chez les sujets ayant reçu le traitement actif. De nouvelles études permettent aujourd'hui de mieux répondre à cette question et de comprendre ce qui avait été pressenti par de nombreux généralistes dans leur pratique.

FAUT-IL VRAIMENT TRAITER LA CARENCE EN FER SANS ANÉMIE?

Fatigue

Plusieurs essais cliniques randomisés à double insu contre placebo (RCT) se sont intéressés à la fatigue dans la carence en fer sans anémie. En particulier, l'étude de Verdon² a été la première à utiliser des échelles de fatigue de 0 à 40 et a montré une diminution de la fatigue de 40% pour le traitement de fer oral (après un mois de traitement avec du sulfate de fer à libération retardée, Tardyferon 80 mg/jour pris au petit déjeuner) et de 22% pour le placebo. Un nouvel essai randomisé contre placebo a confirmé ces résultats avec un traitement de trois mois de Tardyferon permettant une réduction moyenne de la fatigue de 47,7% pour le groupe fer versus 28,8% pour le placebo.⁴

Toutefois, le fer oral provoquant des troubles digestifs et une coloration noire



des selles, le critère du double insu restait difficile à assurer. Un essai clinique randomisé zurichois, évaluant le fer intraveineux (complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose – Venofer 4 × 200 mg sur deux semaines versus perfusion de placebo), a essayé d'éviter cet écueil.⁵ Cette étude (90 patients) avait toutefois une petite taille d'échantillon et un pouvoir statistique insuffisant pour obtenir une différence statistiquement significative. Dans un sous-groupe de patients avec une ferritine basse (< 15 µg/l), un effet significatif a cependant été observé.

Récemment, dans le cadre d'un congrès en 2012, les résultats d'un essai clinique randomisé sur 290 femmes, comparant le fer intraveineux (carboxymaltose ferrique – Ferinject 1000 mg) au placebo ont été présentés.⁶ Deux mois après l'injection du traitement actif ou du placebo, l'étude a montré, sur d'autres échelles de fatigue, une diminution de la fatigue de 35% pour le traitement de fer et de 19% pour le placebo.

Ainsi, à fin 2012, plusieurs données montrent qu'en dessous de 50 µg/l de ferritine, une femme fatiguée non ménopausée sans anémie bénéficie d'un traitement de fer que ce soit par voie orale ou intraveineuse. A relever que l'on ne dispose pas de bonnes données scientifiques sur les hommes fatigués carencés en fer (7% des conscrits militaires dans une étude suisse avec un taux de ferritine < 30 µg/l⁷ et 16% des donneurs de sang masculins avec une ferritine < 12 µg/l).⁸

Aspects cognitifs

Un essai clinique, publié dans les années 90 dans *The Lancet* et réalisé chez des adolescentes avec une carence martiale (< 13 µg/l de ferritine), suggérait une amélioration de la mémoire et de l'apprentissage verbal.⁹ Ce résultat a été confirmé par une récente étude.¹⁰

Endurance physique et fatigabilité musculaire

Pour l'endurance physique, l'administration de fer oral contre placebo a montré une amélioration de la performance aérobique chez des femmes non anémiques et non entraînées avec une ferritine < 16 µg/l;¹¹ ces résultats ont été confirmés par une étude chez des femmes sportives.¹² La fatigabilité musculaire est également améliorée par l'apport de fer.¹³ Ce bénéfice sur l'endurance physique ne concernerait cependant pas le déficit en fer induit par le don de sang.¹⁴

Syndrome des jambes sans repos

De multiples études ont montré une association entre ce syndrome et une diminution du fer dans le système nerveux central et une étude a même observé une base génétique pour expliquer cette association.¹⁵ La prévalence importante de ce syndrome chez les donneurs de sang confirme la piste «déficit en fer et syndrome des jambes sans repos».¹⁶

Toutefois, selon une revue *Cochrane*, la preuve de l'efficacité thérapeutique du fer reste encore incertaine,¹⁷ même si un essai clinique randomisé contre placebo en 2011 a montré une efficacité du carboxymaltose ferrique.¹⁸ Malgré l'absence d'essai clinique randomisé avec un grand nombre de patients, certains auteurs¹⁹ recommandent d'administrer du fer en cas de ferritine < 50 µg/l, puisque ces valeurs

basses ont été associées à une sévérité plus importante de ce syndrome.²⁰

Alopécie

Les résultats des études sont contradictoires sur ce sujet, ce qui n'empêche pas certains dermatologues de recommander une substitution en cas de ferritine < 50 µg/l.^{21,22}

Maladie chronique

Dans la maladie chronique inflammatoire, l'hépcidine est stimulée par le médiateur inflammatoire interleukine-6 avec pour conséquence une diminution de l'absorption du fer. Un traitement oral de fer n'est donc pas indiqué. On parle de «déficit fonctionnel en fer», quand l'on constate une ferritine normale ou élevée et une saturation de la transferrine < 20%. Le fer est alors peu mobilisable et indisponible pour l'érythropoïèse. Certains auteurs²³ proposent d'utiliser dans cette situation d'autres marqueurs de déficit en fer comme le récepteur soluble à la transferrine (sTfR), le rapport sTfR/log ferritine et le contenu en hémoglobine des réticulocytes (CHr).

Il n'y a pas de recommandation pour la carence en fer sans anémie dans cette situation. Par contre, en cas d'anémie, une carence en fer peut justifier un traitement intraveineux dans une maladie inflammatoire, quand un patient présente un rapport sTfR/log ferritine > 2, ou lorsqu'un tel rapport se situe entre 1 et 2 avec CHr < 29 pg.²⁴ Le traitement étiologique de l'inflammation est la solution dans l'anémie inflammatoire et la recherche s'oriente dans cette indication vers des antagonistes de l'hépcidine.²⁵

Insuffisance cardiaque

Une étude récente chez des patients avec une insuffisance cardiaque, avec un taux de ferritine < 100 µg/l ou un taux < 300 µg/l associé à un taux de saturation de la transferrine < 20%, a montré un effet bénéfique du traitement intraveineux sur l'état général et l'insuffisance cardiaque à six mois, ceci même sans anémie.²⁶

COMMENT TRAITER?

Conseils diététiques

Rappelons que l'absorption du fer non lié à l'hème est augmentée par la vitamine C et diminuée par certains produits tels que : tanins (thé, café), calcium (produits laitiers), phosphates (par exemple : boissons au cola) et phytates (céréales complètes). Des recommandations diététiques ne sont cependant nécessaires qu'en cas de régime alimentaire inapproprié ; en cas de diète normale, l'impact de l'alimentation est marginal face aux traitements substitutifs.²⁷

Interactions médicamenteuses

L'absorption de fer est diminuée lors de traitement par inhibiteurs de la pompe à protons, antiacides, hormones thyroïdiennes, lévodopa, quinolones, bisphosphonates et salicylates (liste non exhaustive).

Fer par voies orale et intraveineuse

La dose à administrer est de 80 à 200 mg par voie orale. Les préparations en Suisse contiennent soit du fer ferreux

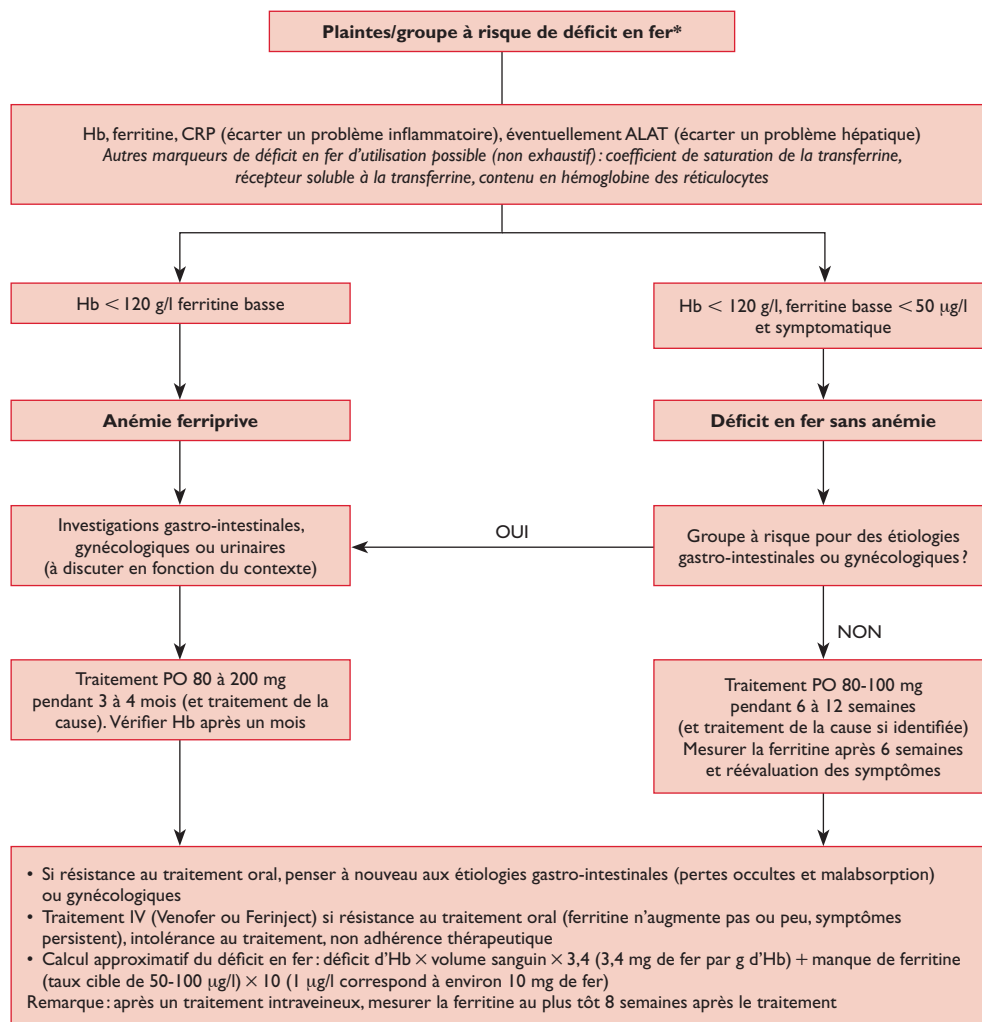


Figure 1. Déficit en fer: quelle prise en charge chez la femme non ménopausée?

Hb: hémoglobine; *Ne pas oublier les donneuses de sang fatiguées.

(Fer++), soit du fer ferrique (Fe+++). En ce qui concerne le fer ferreux, pour diminuer les effets secondaires, le traitement peut être pris avec les repas même si c'est au détriment d'une absorption moins importante (habituellement l'absorption est de l'ordre de 10 à 20%).

Le traitement intraveineux en Suisse consiste en deux préparations complexées à un disaccharide, à savoir le complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose et le carboxymaltose ferrique. Cette dernière formulation a comme avantage de permettre une injection plus courte et des doses plus importantes en perfusion (500 à 1000 mg en perfusion de 15 mn). Ces perfusions sont généralement bien supportées même si des risques de réactions anaphylactoïdes très rares peuvent se rencontrer. Il faut encore relever occasionnellement des réactions urticariennes pour le carboxymaltose ferrique. Selon le *Compendium suisse des médicaments*, il faut éviter toute injection paraveineuse qui peut provoquer une coloration brune de la peau. Un récapitulatif des indications au fer parentéral est effectué dans le **tableau 1** ainsi qu'une proposition de prise en charge de la carence en fer chez les femmes non ménopausées dans la **figure 1**.

Tableau 1. Principales indications de l'administration de fer par voie intraveineuse

- Intolérance au traitement oral ou mauvaise observance thérapeutique
- Carence martiale (par exemple: ménorragie ou hémorragie gastro-intestinale) répétée ne répondant pas à un traitement oral bien conduit
- Maladies gastro-intestinales chroniques: colite ulcéreuse, maladie de Crohn, intolérance au gluten, chirurgie digestive
- Patient dialysé ou insuffisance rénale avancée (sous érythropoïétine)
- Anémie en cas d'insuffisance cardiaque chronique grave
- Hémorragies postopératoires graves

CONCLUSION

Des nouvelles données sur la carence en fer sans anémie montrent un effet bénéfique du fer, en particulier en ce qui concerne la sensation de fatigue. Par contre, les autres indications nécessitent des études avec des collectifs plus importants pour obtenir une confirmation de l'efficacité du traitement. Le traitement oral reste le traitement de choix en première intention mais les nouvelles formulations de fer intraveineux permettent de mieux traiter les patients



intolérants au fer par voie orale ou résistants à ce traitement. Par ailleurs, le fer intraveineux prend une importance primordiale dans certaines situations particulières (tableau 1).

Conflits d'intérêts

Jean-Daniel Tissot et Bernard Favrat ont été consultants pour Vifor Pharma, Sophie Waldvogel Abramowski, Jean-Daniel Tissot et Bernard Favrat ont été soutenus financièrement, pour des études cliniques, par Vifor Pharma et Pierre Fabre Médicament.

Adresses

Implications pratiques

- > Une sensation de fatigue même en l'absence d'anémie peut répondre à un traitement de fer avec un taux de ferritine inférieur à 50 µg/l
- > Il faut toujours s'interroger sur la cause du déficit en fer
- > Le traitement de fer par voie orale reste le traitement de première intention, par contre la voie parentérale est très efficace en cas de malabsorption, d'intolérance ou de résistance au traitement oral

Dr Bernard Favrat
Département de médecine et santé communautaires
Pr Jacques Cornuz
PMU, 1011 Lausanne
bernard.favrat@chuv.ch

Dr Sophie Waldvogel Abramowski
Pr Jean-Daniel Tissot
Service régional vaudois de transfusion sanguine
Rte de la Corniche 2, 1066 Epalinges

Dr Paul Vaucher
Faculté de médecine
Université de Genève
1211 Genève 4

Bibliographie

- 1 Beutler E, Larsh SE, Gurney CW. Iron therapy in chronically fatigued, nonanemic women: A double-blind study. *Ann Intern Med* 1960;52:378-94.
- 2 Verdon F, Burnand B, Stubi CL, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anemic women: Double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2003;326:1124.
- 3 Guyatt GH, Oxman AD, Ali M, et al. Laboratory diagnosis of iron-deficiency anemia: An overview. *J Gen Intern Med* 1992;7:145-53.
- 4 Vaucher P, Druais PL, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: A randomized controlled trial. *CMAJ* 2012;184:1247-54.
- 5 Kravenbuehl PA, Battegay E, Breyman C, Furrer J, Schulthess G. Intravenous iron for the treatment of fatigue in nonanemic, premenopausal women with low serum ferritin concentration. *Blood* 2011;118:3222-7.
- 6 Favrat B, Balck K, Gasche C, et al. One 1000 mg iron dose of ferric carboxymaltose improved fatigue in iron-deficient, non-anemic women in the randomised placebo-controlled study PREFER. *BJOG* 2012;119:232-3.
- 7 Schleiffenbaum BE, Schaer DJ, Burki D, et al. Unexpected high prevalence of metabolic disorders and chronic disease among young male draftees – the Swiss Army XXI experience. *Swiss Med Wkly* 2006;136:175-84.
- 8 Cable RG, Glynn SA, Kiss JE, et al. Iron deficiency in blood donors: Analysis of enrollment data from the REDS-II Donor Iron Status Evaluation (RISE) study. *Transfusion* 2011;51:511-22.
- 9 Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996;348:992-6.
- 10 Murray-Kolb LE, Beard JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. *Am J Clin Nutr* 2007;85:778-87.
- 11 Brownlie T, Utermohlen V, Hinton PS, Giordano C, Haas JD. Marginal iron deficiency without anemia impairs aerobic adaptation among previously untrained women. *Am J Clin Nutr* 2002;75:734-42.
- 12 Hinton PS, Sinclair LM. Iron supplementation maintains ventilatory threshold and improves energetic efficiency in iron-deficient nonanemic athletes. *Eur J Clin Nutr* 2007;61:30-9.
- 13 Brutsaert TD, Hernandez-Cordero S, Rivera J, et al. Iron supplementation improves progressive fatigue resistance during dynamic knee extensor exercise in iron-depleted, nonanemic women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:441-8.
- 14 Waldvogel S, Pedrazzini B, Vaucher P, et al. Clinical evaluation of iron treatment efficiency among non-anemic but iron-deficient female blood donors: A randomized controlled trial. *BMC Med* 2012;10:8.
- 15 Stefansson H, Rye DB, Hicks A, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med* 2007;357:639-47.
- 16 Ulfberg J, Nyström B. Restless legs syndrome in blood donors. *Sleep Med* 2004;5:115-8.
- 17 Trotti LM, Bhadriraju S, Becker LA. Iron for restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD007834.
- 18 Allen RP, Adler CH, Du W, et al. Clinical efficacy and safety of IV ferric carboxymaltose (FCM) treatment of RLS: A multi-centred, placebo-controlled preliminary clinical trial. *Sleep Med* 2011;12:906-13.
- 19 Silber MH, Ehrenberg BL, Allen RP, et al. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin Proc* 2004;79:916-22.
- 20 Sun ER, Chen CA, Ho G, Earley CJ, Allen RP. Iron and the restless legs syndrome. *Sleep* 1998;21:371-7.
- 21 Trost LB, Bergfeld WF, Calogeras E. The diagnosis and treatment of iron deficiency and its potential relationship to hair loss. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:824-44.
- 22 Elston DM. Commentary: Iron deficiency and hair loss: Problems with measurement of iron. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:1077-82.
- 23 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- 24 ** Celi J, Samii K, Perrier A, Reny JL. Iron-deficient anemia, anemia of chronic disease or mixed anemia: How to determine the diagnosis? *Rev Med Suisse* 2011;7:2020-3.
- 25 Sasu BJ, Cooke KS, Arvedson TL, et al. Antihepcidin antibody treatment modulates iron metabolism and is effective in a mouse model of inflammation-induced anemia. *Blood* 2010;115:3616-24.
- 26 Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009;361:2436-48.
- 27 ** Arlet JB, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Iron therapy: Indications, limitations and modality. *Rev Med Interne* 2012; epub ahead of print.

* à lire

** à lire absolument