

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et Pharmacie

Année 2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
le 16 décembre 2021 à Poitiers
Par Mademoiselle JOURDAIN Aurélie
16/11/1998

La carence en fer sans anémie : étiologie et prise en charge.

COMPOSITION DU JURY :

Président : Madame Stéphanie PAIN, Maître de conférences en Toxicologie

Membre : Madame Camille GILLES, Docteure en Pharmacie
Madame Caroline PINET, Maître de conférences en Physiologie

Directeur de thèse : Madame Caroline PINET, Maître de conférences en Physiologie

LISTE DES ENSEIGNANTS EN PHARMACIE



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Année universitaire 2021-2022

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwine, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

A Madame Stéphanie Pain,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse. Je vous prie de trouver ici l'expression de mes sentiments respectueux ainsi que ma reconnaissance pour les enseignements que vous m'avez prodigués durant mes études de pharmacie.

A Madame Caroline Pinet,

Je vous remercie d'avoir accepté la direction de ma thèse et de m'avoir aidée tout au long de ce travail. Ce fut un honneur de réaliser ce projet avec vous. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre soutien dans l'élaboration de ce travail.

A Madame Camille Gilles,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de ma reconnaissance.

A mes parents,

Merci de m'avoir toujours soutenue durant mes études, mais aussi depuis toujours, merci d'être là tout simplement. C'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui, alors merci d'être les parents géniaux que vous êtes.

A mes sœurs, mes complices,

Merci à vous aussi d'être toujours là, de prendre soin de moi et d'avoir toujours cru en moi durant ces études. Vous êtes, avec Papa et Maman, mes piliers, alors merci.

A Diane et Juliette,

Merci pour votre soutien durant l'élaboration de ma thèse, mais surtout d'être les personnes géniales qui ont fait de ces études des années inoubliables à vos côtés.

SOMMAIRE

TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
TABLE DES ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	11
PARTIE 1 : LE FER DANS L'ORGANISME	12
I) GENERALITES SUR LE FER.....	13
1) Le fer : un oligo-élément essentiel	13
2) Distribution du fer dans l'organisme	14
3) Besoins en fer : pertes et apports.....	15
4) Les sources de fer alimentaire.....	16
5) Rôles du fer.....	17
6) Toxicité du fer.....	23
II) METABOLISME DU FER	25
1) Absorption intestinale du fer.....	25
1.1) Incorporation du fer dans les entérocytes duodénaux	25
1.2) Sortie du fer des entérocytes duodénaux	26
1.3) Les activateurs et inhibiteurs de l'absorption intestinale du fer	27
1.4) Absorption cellulaire du fer	27
2) Transport	28
3) Stockage	29
4) Elimination.....	29
III) L'HOMEOSTASIE MARTIALE	29
1) Recyclage macrophagique du fer	29
2) Régulation de l'absorption systémique et cellulaire du fer	30
2.1) Régulation de l'homéostasie du fer systémique	31
2.2) Régulation de l'homéostasie du fer cellulaire	32
PARTIE 2 : DE L'HOMEOSTASIE A LA CARENCE MARTIALE.....	34
I) DEFINITION DE LA CARENCE EN FER.....	35
1) La carence en fer avec ou sans anémie	35
1.1) La carence martiale absolue.....	36
1.2) La carence martiale fonctionnelle	36
2) Diagnostic biologique de la carence martiale sans anémie	37
2.1) Dosage de la ferritine sérique	37

2.2) Dosage du fer sérique et de la transferrine.....	38
2.3) Recommandations de la Haute Autorité de Santé	38
II) ETIOLOGIES DE LA CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE	39
1) Etiologies de la carence martiale absolue	39
1.1) Augmentation des besoins	40
1.1.1) Grossesse	40
1.1.2) Allaitement.....	41
1.1.3) Nourrissons	42
1.1.4) L'enfant et l'adolescent.....	42
1.1.5) Donneurs de sang	43
1.1.6) Sportifs.....	43
1.2) Carence d'apports	44
1.2.1) Apports alimentaires insuffisants.....	44
1.2.2) Malabsorption digestive	45
1.3) Pertes sanguines chroniques.....	47
1.3.1) Menstruations.....	47
1.3.2) Infections intestinales parasitaires.....	48
1.3.3) Patients dialysés.....	49
1.3.4) Médicaments ulcérogènes.....	49
1.3.5) Sportifs.....	50
1.3.6) Hémolyse intravasculaire	50
1.3.7) Saignements digestifs	50
1.3.8) Autres types de saignements chroniques	51
2) Etiologies de la carence martiale fonctionnelle.....	51
2.1) Pathologies associées à un syndrome inflammatoire	51
2.2) Erythropoïèse restreinte en fer	52
PARTIE 3 : CONSEQUENCES ET PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE .54	
I) CONSEQUENCES DE LA CARENCE EN FER SANS ANEMIE SUR LA SANTE	55
1) Retentissement sur la capacité physique à l'effort	55
2) Retentissement sur les performances intellectuelles et le comportement	56
3) Retentissement sur la grossesse et le développement du fœtus.....	57
4) Aggravation d'une insuffisance cardiaque.....	57
5) Syndrome des jambes sans repos	58

6) Diminution de la fonction immunitaire	58
7) Diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes	59
8) Lésions des ongles	60
9) Perte de cheveux.....	61
10) Fatigue.....	61
II) PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE	62
1) Traitement étiologique.....	62
2) Supplémentation en fer par voie orale.....	62
2.1) Indications thérapeutiques de la supplémentation en fer par voie orale	62
2.2) Spécialités de fer oral disponibles en France	63
2.2.1) Spécialités à base de fer seul	64
2.2.2) Spécialités à base de fer associé à d'autres molécules	65
2.3) Avantages de la voie orale pour la supplémentation en fer.....	68
2.4) Inconvénients de la voie orale pour la supplémentation en fer	68
2.4.1) Troubles digestifs	68
2.4.2) Altérations de la composition du microbiote intestinal.....	69
2.4.3) Exacerbations aiguës de l'infection au paludisme	71
2.4.4) Diminution de l'absorption digestive de certains médicaments.....	71
2.5) Doses et précautions d'utilisation recommandées	72
2.6) Optimisation de l'efficacité et de la tolérance d'une supplémentation orale	72
2.6.1) Modification du schéma d'administration du fer.....	72
2.6.2) Administration de doses quotidiennes de fer plus faibles	73
2.7) Recommandations de supplémentation orale en fer dans la prévention de la carence martiale.....	74
2.7.1) Prévention de la carence martiale chez les nourrissons et les enfants.....	74
2.7.2) Prévention de la carence martiale chez les adolescentes et les femmes non ménopausées.....	74
2.7.3) Prévention de la carence martiale chez les femmes enceintes	74
2.8) Recommandations de supplémentation orale en fer dans le traitement de la carence martiale sans anémie	75
2.8.1) Traitement de la carence martiale sans anémie chez les nourrissons à partir de 1 mois et les enfants de moins de 30 kg	75

2.8.2) Traitement de la carence martiale sans anémie chez les enfants de plus de 30 kg et chez l'adulte	75
3) Supplémentation en fer par voie intraveineuse	75
3.1) Indications thérapeutiques de la supplémentation en fer par voie intraveineuse	75
3.2) Préparations de fer intraveineux disponibles en France	76
3.3) Le choix de la formule intraveineuse	78
3.4) Avantages de la voie intraveineuse	79
3.5) Inconvénients de la voie intraveineuse	80
3.5.1) Administration et coût	80
3.5.2) Réactions à la perfusion	80
3.5.3) Hypophosphatémie.....	81
3.5.4) Prédisposition aux infections	82
3.6) Doses recommandées	82
3.7) Précautions d'utilisation recommandées	83
3.8) Recommandations de supplémentation en fer intraveineux dans le traitement de la carence martiale sans anémie	83
3.9) Contrôle et suivi de la carence martiale sans anémie	84
CONCLUSION	85
BIBLIOGRAPHIE	86
WEBOGRAPHIE	96
RESUME	98
SERMENT DE GALIEN.....	99

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Répartition du fer dans l'organisme ¹	15
Tableau 1 : Teneur en fer des grands types d'aliments ³⁸	16
Figure 2 : Structure d'une molécule d'hémoglobine ²	18
Figure 3 : Fixation d'une molécule d'O ₂ sur l'atome de fer ferreux de l'hème ³	18
Figure 4 : Transport de l'oxygène par l'hémoglobine aux tissus de l'organisme ⁴	19
Figure 5 : Représentation d'un cluster fer-soufre (2Fe-2S) ⁵	20
Figure 6 : Exemples de fonctions et de localisations des clusters fer-soufre ⁵	21
Figure 7 : Biosynthèse de la sérotonine ⁶	22
Figure 8 : Biosynthèse de la dopamine, noradrénaline et adrénaline ⁷	23
Figure 9 : Formation d'espèces réactives de l'oxygène ⁸	24
Figure 10 : Absorption intestinale du fer par les entérocytes duodénaux ⁹	26
Figure 11 : Entrée du fer dans les cellules ¹⁰	28
Figure 12 : Recyclage du fer par les macrophages ¹¹	30
Figure 13 : Régulation du métabolisme systémique du fer par l'hepcidine ¹²	32
Figure 14 : Régulation du métabolisme cellulaire du fer par le système IRE/IRP ¹³	33
Tableau 2 : Equilibre en fer pendant la grossesse ¹⁴	40
Figure 15 : Le mécanisme de l'hypoferrémie de l'inflammation ¹⁵	52
Figure 16 : Koïlonychie ¹⁶	60
Tableau 3 : Spécialités de fer par voie orale commercialisées en France ¹⁷	64
Figure 17 : Ferrostrane 0,68 % (sirop) ¹⁸	65
Figure 18 : Tardyferon 80 mg (comprimé enrobé) ¹⁹ , Fero-Grad vitamine C 500 mg (comprimé enrobé) ²⁰ , Timoférol (gélule) ²¹	66
Figure 19 : Tardyferon B9 (comprimé pelliculé) ²²	67
Figure 20 : Inofer (comprimé pelliculé) ²³	67
Figure 21 : Tot'héma (ampoule) ²⁴	68
Figure 22 : Représentation de sidérophores et de complexes fer-sidérophores ²⁵	70
Tableau 4 : Formulations de fer intraveineux disponibles aux Etats-Unis, en Europe et au Canada ²⁶	77
Tableau 5 : Spécialités de fer intraveineux commercialisées en France ¹⁷	77
Tableau 6 : Caractéristiques et coût des différentes formulations de fer intraveineux ²⁷	80
Tableau 7 : Détermination de la dose cumulée de fer intraveineux nécessaire pour le carboxymaltose ferrique ²⁸	82

TABLE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AINS : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens

Anti-H2 : Anti-histaminiques de type 2

Apo-Tf : apotransferrine

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ASE : Agents stimulants l'Erythropoïèse

ATP : Adénosine TriPhosphate

CAT : catalase

CO₂ : dioxyde de carbone

COX : cyclooxygénase

CRP : Protéine C-Réactive

CST : Coefficient de Saturation de la Transferrine

CTFT : Capacité Totale de Fixation en fer de la Transferrine

DCYTB : cytochrome B duodéal

DMT1 : transporteur de métal divalent 1

dNTP : désoxyriboNucléoside TriPhosphate

E. coli : *Escherichia coli*

Fe : fer

Fe-S : Fer-Soufre

g : gramme

GPx : Glutathion Peroxydase

GR : Globule Rouge

H. pylori : *Helicobacter pylori*

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène

HAS : Haute Autorité de Santé

HCP1 : *Heme Carrier Protein 1*

HMOX1 : Hème Oxygénase 1

IL : interleukine

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IRC : Insuffisance Rénale Chronique

IRE : *Iron Responsive Element*

IRP : *Iron Regulatory Proteins*

IV : intraveineux

kg : kilogramme

L : litre

mg : milligramme

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

mL : millilitre

NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide

$O_2^{\bullet-}$: anion superoxyde

O_2 : oxygène

$\bullet OH$: radical hydroxyle

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

Prx : Peroxirédoxine

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

RNR : RiboNucléotide Réductase

ROS : espèces réactives de l'oxygène

RTf : récepteur à la transferrine

SOD : SuperOxyde Dismutase

Tf : transferrine

TPO : thyroperoxydase

μ : micro

INTRODUCTION

Le fer est le deuxième métal le plus abondant sur la croûte terrestre, derrière l'aluminium. C'est un élément indispensable à la vie cellulaire, de par son intervention dans de nombreux processus biologiques fondamentaux : transport de l'oxygène, synthèse de l'ADN, métabolisme musculaire, etc. Paradoxalement, le fer en excès est une source de dommages cellulaires et de toxicité. Ainsi, des ajustements imparfaits de la quantité de fer dans l'organisme, excès ou carence, peuvent avoir des effets délétères sur les cellules. C'est pourquoi l'homéostasie du fer est finement contrôlée, tant au niveau de son absorption, de son transport, de sa distribution que de sa biodisponibilité.

Dans cette thèse, je me suis donc intéressée à l'état de carence en fer car je le rencontre très fréquemment au comptoir de l'officine, mais aussi afin d'apporter des réponses aux nombreuses questions que je me posais et que les patients peuvent également me poser.

La carence en fer, aussi appelée carence martiale, est le déficit nutritionnel le plus fréquent dans le monde, affectant environ deux milliards d'individus selon l'Organisation Mondiale de la Santé et donc constituant un problème mondial de santé individuelle et publique. La carence martiale touche principalement les femmes et les enfants, et a une prévalence très élevée dans les pays en développement.

La carence en fer peut exister avec ou sans anémie. L'anémie est définie par une concentration basse en hémoglobine. La carence en fer sans anémie est donc observée lorsque les réserves de fer corporel totales sont réduites, mais que le déficit en fer en cours n'est pas suffisamment grave pour produire une diminution de la concentration d'hémoglobine. On compte environ un milliard de cas de carence martiale sans anémie dans le monde.

Dans cette thèse, après avoir rappelé les principaux aspects du métabolisme du fer dans l'organisme, j'expliquerai comment il est possible d'évoluer vers un état de carence en fer, l'impact de ce déficit sur la santé humaine et les différentes façons de le prendre en charge.

PARTIE 1 :
LE FER DANS L'ORGANISME

Le fer est un nutriment essentiel pour les humains, avec des fonctions critiques dans de nombreux processus cellulaires. C'est également un métal de transition qui peut facilement donner et accepter des électrons pour participer à des réactions d'oxydoréduction qui sont essentielles pour un certain nombre de processus biologiques fondamentaux. Il n'est donc pas surprenant que le fer ait joué un rôle essentiel chez presque tous les organismes vivants, remontant peut-être aux origines mêmes de la vie.

I) GENERALITES SUR LE FER

1) Le fer : un oligo-élément essentiel

Les oligoéléments essentiels, aussi appelés éléments traces, sont des éléments inorganiques présents dans l'organisme en très faible quantité (< 0,01% du poids corporel), mais en concentration très constante. Ils jouent un rôle indispensable en intervenant dans de nombreuses réactions chimiques de l'organisme. Des apports insuffisants causent alors, de manière prévisible, des perturbations physiologiques.²⁹

Les oligoéléments ne peuvent être synthétisés par l'organisme, ils sont donc uniquement apportés par l'alimentation.

On entend par « essentiels » ceux répondant aux critères fixés par Cotzias, à savoir : être présents en concentration constante ; provoquer, par leur retrait de l'organisme, des anomalies structurelles et physiologiques ; prévenir ou guérir ces troubles par l'apport du seul élément.³⁰

Au total, on compte douze éléments essentiels : Fer, Iode, Cuivre, Zinc, Sélénium, Chrome, Molybdène, Fluor, Manganèse, Vanadium, Cobalt, Bore.

Le fer est donc un élément fondamental dans de nombreux processus biologiques. Il est un élément principal de la constitution de l'hémoglobine et de la myoglobine. Du fait de sa capacité à transférer des électrons, le fer est un cofacteur indispensable à de nombreuses protéines et enzymes impliquées dans des processus cellulaires tels que la respiration cellulaire, la réparation et la synthèse de l'ADN.³¹

Bien qu'étant indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, le fer ferreux à l'état libre et en présence d'oxygène, peut s'oxyder rapidement et entraîner la production de radicaux libres, pouvant générer un stress oxydatif.³²

2) Distribution du fer dans l'organisme

Le corps humain contient entre 2,5 et 5g de fer : environ 4 à 5g chez l'homme adulte et 2,5g chez la femme adulte (dû aux pertes menstruelles). L'essentiel du fer (60%) est lié à l'hémoglobine, 20% est associé aux compartiments de stockage, à savoir le foie et la rate, 10% du fer est incorporé à la myoglobine des muscles striés et cardiaques, 10% est lié aux enzymes activées par le fer, et enfin moins de 1% du fer se trouve sous forme circulante, c'est-à-dire lié à la transferrine. ³³ (Figure 1).

Le fer est un élément chimique de symbole Fe et de numéro atomique 26. On le rencontre sous deux états d'oxydation : le fer **ferreux** réduit Fe^{2+} , soluble, ou le ferreux **ferrique** oxydé Fe^{3+} , faiblement soluble.

Enfin, il existe deux types de fer alimentaire absorbable : le fer héminique (ou hémique) et le fer non héminique.

Le fer héminique (incorporé dans la structure de l'hème) entre dans la constitution de l'hémoglobine, de la myoglobine et des enzymes hémoprotéiques, et est présent uniquement dans les aliments d'origine animale. Le fer héminique est la forme la plus facilement absorbable par l'organisme, environ 25%. Quant au fer non héminique (non incorporé dans la structure de l'hème), il est présent dans certaines enzymes et correspond aux formes de transport (lié à la transferrine) et de stockage du fer. On le trouve à la fois dans les aliments d'origine animale et végétale. Il est cependant difficilement assimilable par l'organisme : seulement 5% environ. ³⁴

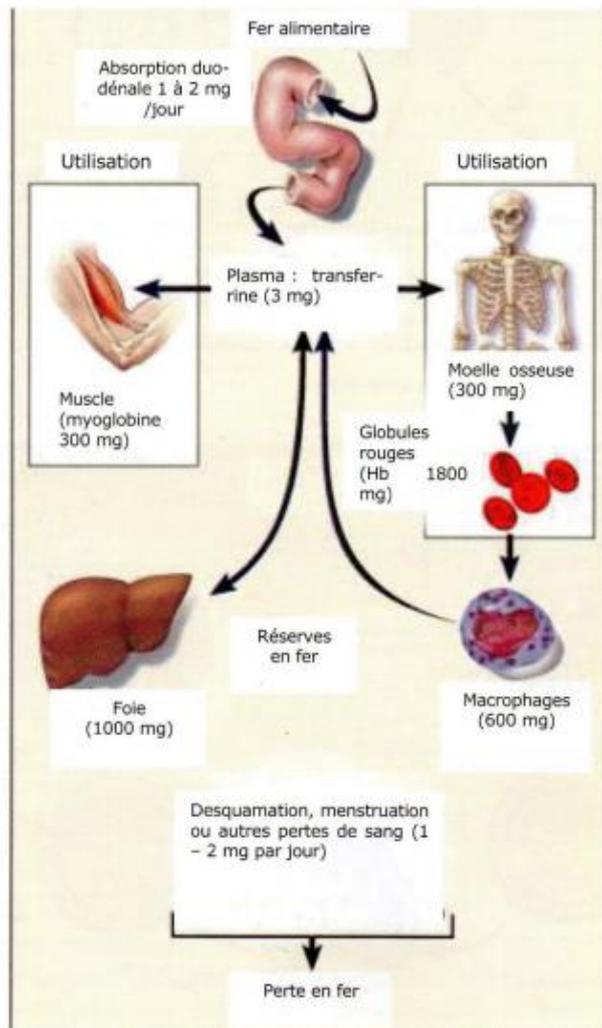


Figure 1 : Répartition du fer dans l'organisme. ¹

3) Besoins en fer : pertes et apports

Le métabolisme du fer s'effectue de façon fermée : les apports doivent compenser strictement les pertes, sous peine d'entraîner à moyen terme une carence ou une surcharge en fer, potentiellement pathologique.

Pour satisfaire mais ne pas dépasser les besoins quotidiens en fer et soutenir l'érythropoïèse et le métabolisme cellulaire (environ 25 mg par jour), environ 1 à 2 mg de fer sont nécessaires. Ils sont fournis par l'absorption alimentaire dans le duodénum, qui compense également une perte non régulée de 1 à 2 mg de fer, principalement par desquamation épithéliale et perte de sang. ³⁵ Tous les besoins en fer restants sont satisfaits par les réserves de fer résiduelles de l'organisme. Étant donné que les pertes corporelles en fer ne sont pas régulées, les principales voies de régulation de l'équilibre systémique en fer consistent à contrôler la mise à jour du fer alimentaire et la libération de fer provenant du recyclage des macrophages et des hépatocytes. ³⁶

4) Les sources de fer alimentaire

Le fer hémérique est le fer le plus facilement absorbé, il se trouve uniquement dans les aliments d'origine animale, à savoir : la viande (principalement la viande rouge et les abats), le poisson, la volaille et les œufs.

Le fer non hémérique, quant à lui, est moins bien absorbé et se trouve dans tous les aliments d'origine végétale et animale : légumineuses, oléagineux, œufs, etc.³⁷

Le *tableau 1* illustre les principaux aliments riches en fer, ainsi que leurs teneurs en fer.

*Tableau 1 : Teneur en fer des grands types d'aliments.*³⁸

mg de fer pour 100 g de produit	 Céréales et dérivés	 Viandes et produits carnés	 Fruits, légumes et autres végétaux	 Poissons, mollusques et crustacés	 Autres
15-25		Boudin noir cuit (viande de porc)	Spiruline - Chlorelle (>80 mg) (>40 mg) Chocolat noir (40% cacao min)	Palourdes	Thym (> 80 mg) Cumin (> 60 mg) Gingembre Curry - Cannelle
10-15	Céréales petit déjeuner au son Céréales petit déjeuner enrichies Graines de sésame	Rognon d'agneau Foie de poulet	Cacao en poudre	Palourdes cuites Bigorneaux crus	Poivre noir moulu
9-10	Biscotte complète Pain grillé multicéréales Flocons de millet	Confit de canard Pâté de foie de volaille à tartiner	Farine de soja Haricots de soja	Mousse de poisson	
8-9	Pain de mie		Lentilles sèches	Huîtres	Menthe fraîche
7-8	Germes de blé	Rognon de boeuf Foie d'agneau	Haricots blancs secs Pistaches rôties		
6-7	Muesli Riz soufflé	Pigeon rôti Chevreuil rôti Boeuf braisé	Chanterelles crues Pois chiches secs		
5-6	Blé tendre entier Pain de seigle	Pâté de campagne Rognon de porc Foie de veau Foie de volaille	Tofu Abricot sec dénoyauté Noix de cajou	Moules cuites Anchois crus Rascasses crues	
4-5	Muesli Flocons d'avoine Biscottes au son Biscuits apéritif	Magret de canard Foie gras de canard Boeuf à pot-au-feu Mousse de foie	Graine de tournesol Pignon de pin Chocolat au lait Tapenade		Persil frais Basilic frais
3,5-4	Farine de blé complet Crackers nature	Oie rôtie Viande de cheval Viande d'agneau	Noisette Noix de coco sèche Noix de Macadamia Epinards	Escargots crus Harengs marinés	Levure de boulanger
3-3,5	Muesli floconneux aux fruits Baguette ou boule de campagne	Canard rôti Pâté de foie de porc Rosbif rôti Pâté de lapin	Lait de noix de coco Amandes Pissenlit Noix du Brésil Dattes sèches Concentré de tomate	Seiches crues Crevettes cuites Coquilles St-Jacques cuites Sardines en conserve	Biscuits apéritifs au fromage

Sources: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ; Société Suisse de Nutrition

5) Rôles du fer

Le fer est un élément fondamental requis pour de nombreux processus cellulaires et organiques fondamentaux.

✓ Transfert d'électrons

Le fer est un métal de transition qui peut exister dans des états d'oxydation se limitant principalement aux états ferreux (Fe^{2+}) et ferrique (Fe^{3+}). L'utilité biologique du fer réside dans sa capacité à alterner entre deux états d'oxydation : ferreux (Fe^{2+}) ou ferrique (Fe^{3+}). Le fer peut ainsi servir de catalyseur redox, acceptant ou donnant des électrons.³⁹ L'interconversion des états d'oxydation du fer n'est pas seulement un mécanisme par lequel le fer participe au transfert d'électrons, mais aussi un mécanisme par lequel le fer peut se lier de manière réversible à de nombreux ligands.

Les ligands biologiques « préférés » pour le fer sont les atomes d'oxygène, d'azote et de soufre. En exploitant l'état d'oxydation et le potentiel d'oxydo-réduction (redox), la nature peut ajuster avec précision la réactivité chimique du fer.

Ainsi le fer est particulièrement adapté pour participer à un grand nombre de réactions biochimiques utiles. Par exemple, comme nous allons le détailler dans les paragraphes suivants, dans le transport de l'oxygène, la synthèse d'hormones thyroïdiennes et de neurotransmetteurs, la respiration mitochondriale, la synthèse et la réparation de l'ADN.

✓ Liaison et transport de l'oxygène

Dans le sang, le transport de l'oxygène aux tissus s'effectue par les globules rouges (ou érythrocytes). La production quotidienne de 200 milliards d'érythrocytes par la moelle osseuse nécessite une quantité importante de fer. En effet, les érythrocytes ont pour constituant principal : l'hémoglobine. Ce pigment respiratoire est un tétramère formé par l'association de quatre chaînes polypeptidiques identiques deux à deux : deux chaînes alpha (ou globines alpha) et deux chaînes bêta (ou globines bêta). Chacune de ces globines est constituée d'un groupe hème, dans lequel se trouve un atome de fer ferreux, ayant la capacité de se lier de manière réversible à une molécule d'oxygène (O_2).⁴⁰ (Figures 2 et 3)

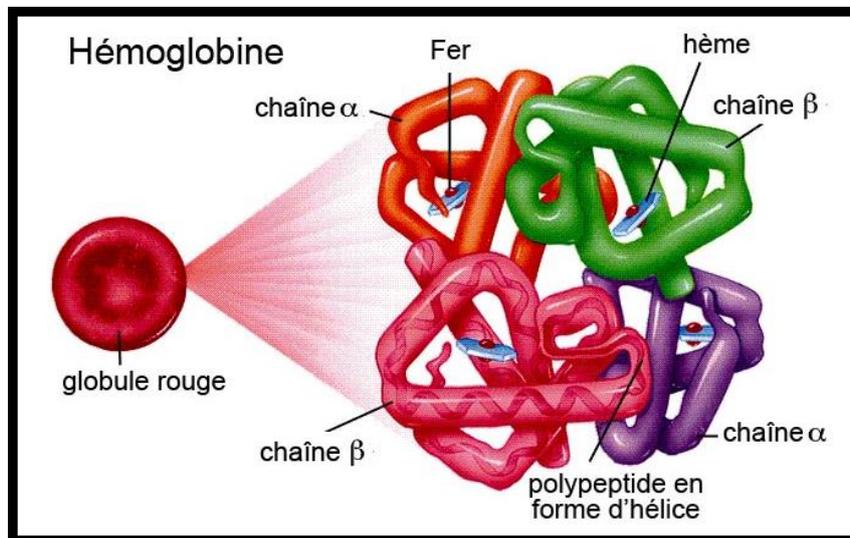


Figure 2 : Structure d'une molécule d'hémoglobine.²

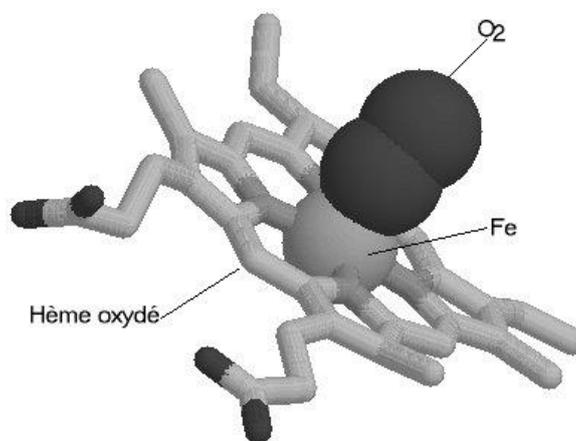


Figure 3 : Fixation d'une molécule d'O₂ sur l'atome de fer ferreux de l'hème.³

La synthèse de l'hème érythroïde est aussi contrôlée en partie par la disponibilité du fer, qui régule l'activité de la première enzyme de la voie de la biosynthèse de l'hème.

Par la suite, le déchargement de l'oxygène dans les tissus s'effectue grâce à l'effet Bohr, qui correspond à la diminution de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène lors d'une diminution du pH ou d'une augmentation de la pression partielle en dioxyde de carbone (CO₂).⁴¹ En effet, dans les tissus la pression partielle en CO₂ est plus élevée que dans le sang artériel, ceci diminue le pH, contribuant à la diminution de l'affinité de liaison de l'hème-Fe pour l'oxygène et permettant la libération de l'oxygène au sein des tissus.

Le fer participe également à la synthèse de la myoglobine, hémoprotéine cytoplasmique, exprimée uniquement dans les cardiomyocytes (cellules contractiles du muscle cardiaque) et les fibres musculaires squelettiques oxydatives.⁴² Elle se lie de manière réversible à l'O₂ par

son résidu hème (contenant un atome de fer). Sur le plan fonctionnel, la myoglobine est bien acceptée comme protéine de stockage d'oxygène dans le muscle, capable de libérer de l'oxygène pendant les périodes d'hypoxie ou d'anoxie.

Le fer joue donc un rôle fondamental dans le transport de l'oxygène aux tissus (Figure 4), ainsi que dans l'érythropoïèse.

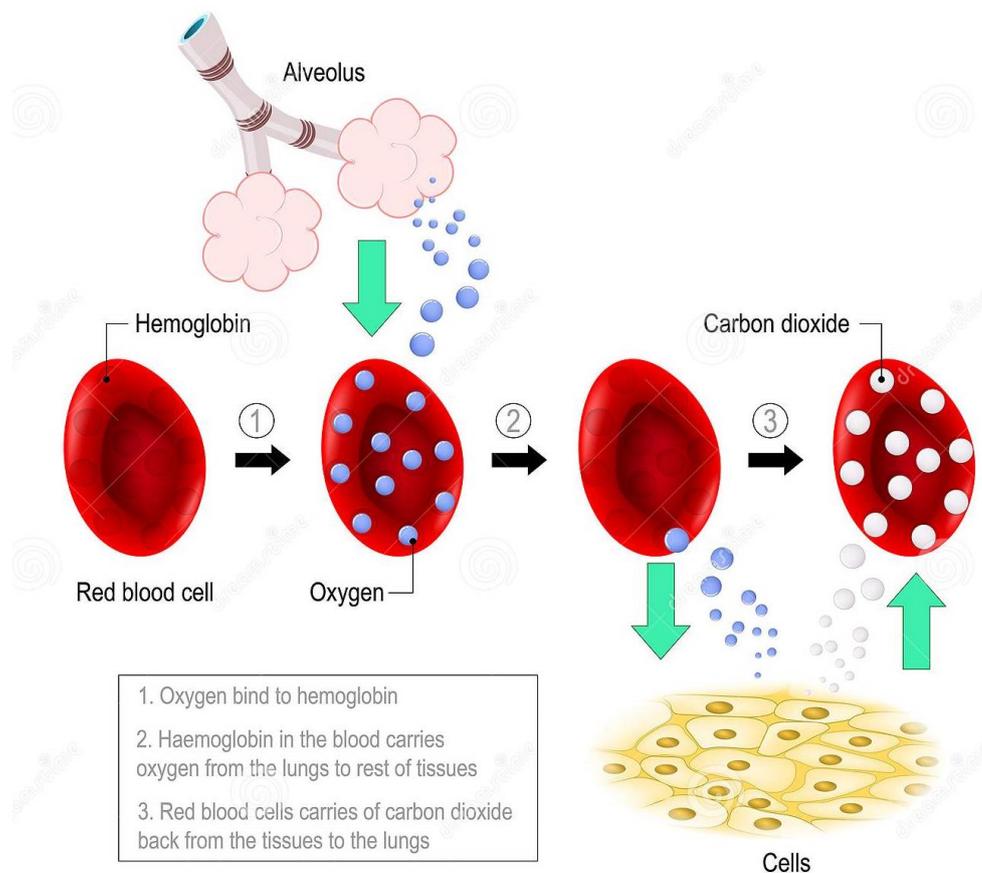


Figure 4 : Transport de l'oxygène par l'hémoglobine aux tissus de l'organisme. ⁴

L'oxygène se fixe à l'hémoglobine, qui transporte ensuite l'oxygène dans le sang vers les tissus. Après avoir libéré l'oxygène, les globules rouges récupèrent le dioxyde de carbone des tissus et le transportent vers les poumons.

✓ Synthèse des hormones thyroïdiennes

Le fer est également nécessaire à la synthèse des hormones thyroïdiennes. En effet, la thyroperoxydase (TPO) est une enzyme dépendante de l'hème, ayant du fer en son centre actif, qui catalyse la première étape de la biosynthèse des hormones thyroïdiennes. La TPO ne devient active qu'après avoir lié un groupe hème prothétique. Un statut en fer adéquat est donc requis pour la synthèse des hormones thyroïdiennes. ⁴³

✓ Chaîne respiratoire mitochondriale

Les mitochondries sont des organites cellulaires qui remplissent de nombreuses fonctions bioénergétiques, biosynthétiques et régulatrices, et jouent un rôle central dans le métabolisme du fer. Le fer extracellulaire est absorbé par les cellules et transporté vers les mitochondries, où il est utilisé pour la synthèse de cofacteurs essentiels à la fonction des enzymes impliquées dans les réactions d'oxydoréduction, la synthèse et la réparation de l'ADN et divers autres processus cellulaires. ³⁹

Les mitochondries remplissent diverses fonctions cellulaires et jouent un rôle crucial dans la respiration cellulaire et la production d'énergie chimique sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Le fer dans les mitochondries fonctionne comme un cofacteur dans les protéines contenant : de l'hème, des ions fer et des *clusters* fer-soufre (Fe-S). Les *clusters* Fe-S sont des agrégats atomiques contenant des atomes de fer et de soufre (Figure 5).

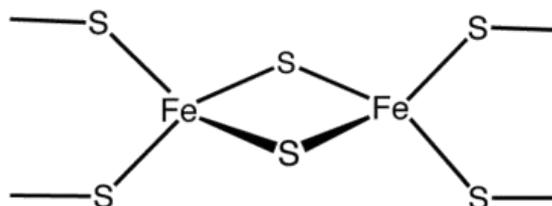


Figure 5 : Représentation d'un cluster fer-soufre (2Fe-2S). ⁵

Le fer mitochondrial est principalement utilisé dans deux voies métaboliques : la synthèse de l'hème et la biogenèse des *clusters* fer-soufre.

La synthèse de l'hème est absolument dépendante des mitochondries. L'hème est un groupe prosthétique important pour de nombreuses protéines vitales telles que l'hémoglobine, la myoglobine et le cytochrome C. L'hème prosthétique est impliqué dans le transport et le stockage de l'oxygène, le transfert d'électrons pour les réactions d'oxydoréduction enzymatique, etc. ⁴⁴

L'une des fonctions indispensables des mitochondries est la biogenèse des amas fer-soufre (Fe-S), une forme fonctionnelle importante du fer. Les *clusters* Fe-S agissent comme cofacteurs dans un large éventail de processus biologiques. Les atomes de fer présents dans le *cluster* Fe-S peuvent exister sous forme de fer ferrique ou ferreux et cycler entre les états redox, permettant au *cluster* Fe-S de participer aux réactions redox. Ils sont essentiels au fonctionnement d'enzymes métaboliques du cycle de Krebs, au transfert d'électrons à

l'intérieur et entre les complexes respiratoires de la chaîne de transport d'électrons ⁴⁵, ou encore aux enzymes de réplication et réparation de l'ADN (Figure 6).

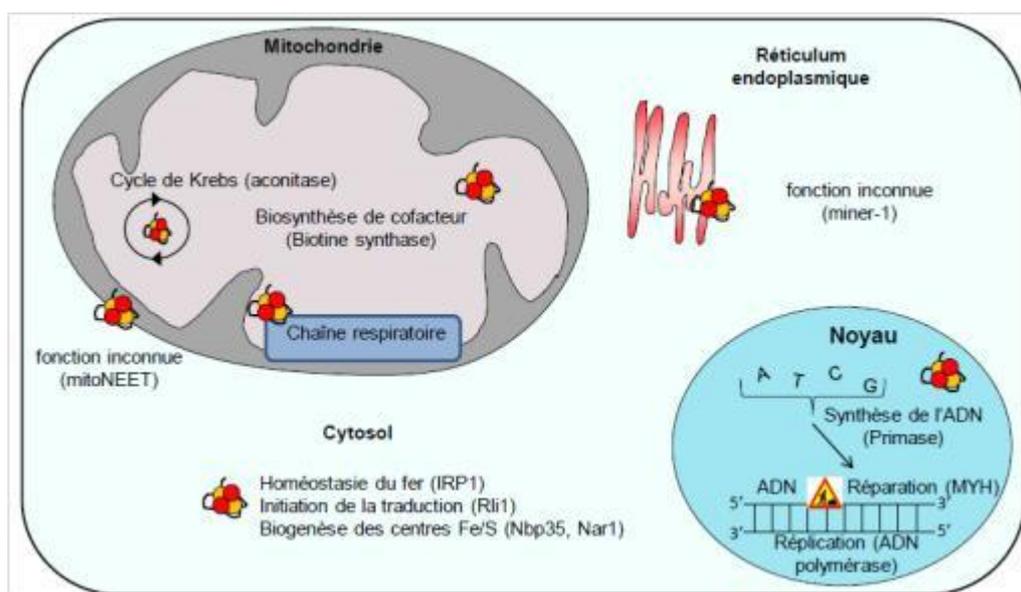


Figure 6 : Exemples de fonctions et de localisations des clusters fer-soufre. ⁵

Dans la mitochondrie : aconitase (cycle de Krebs) ; complexes de la chaîne respiratoire et biotine synthase (biosynthèse de cofacteur).

Dans le noyau : primase (synthèse de l'ADN) ; MYH (réparation de l'ADN) et ADN polymérase.

Dans le réticulum endoplasmique : miner-1 (fonction inconnue).

Dans le cytosol : IRP1 (homéostasie du fer).

✓ Synthèse et réparation de l'ADN

Les cellules eucaryotes contiennent de nombreuses protéines nécessitant du fer, telles que les protéines en grappes fer-soufre (Fe-S), les hémoprotéines et les ribonucléotides réductases (RNR). Ces protéines utilisent le fer comme cofacteur et jouent un rôle clé notamment dans la réplication de l'ADN et la réparation de l'ADN.

Ces protéines comprennent les ADN polymérases, les ADN hélicases, les ADN primases et la petite sous-unité RNR.

Dans les cellules eucaryotes, la réplication du génome nucléaire est obtenue grâce à l'action coordonnée de trois ADN polymérases. Une de ces ADN polymérases s'associe étroitement aux ADN primases afin d'initier la synthèse de l'ADN. Toutes ces ADN polymérases et primases nécessitent un *cluster* Fe-S pour la formation d'holoprotéines actives, ce qui implique l'importance du fer dans le maintien de l'intégrité du génome. ⁴⁶

Les enzymes ADN hélicase et hélicase-nucléase préservent la stabilité du génome grâce à leur capacité de réparation de l'ADN. ⁴⁷ En revanche, en cas de dysfonctionnement, elles sont

génétiqumment associées à des maladies caractérisées par des défauts de réparation de l'ADN, par exemple : certains cancers, l'anémie de Fanconi (insuffisances médullaires associées à des malformations osseuses, cardiaques ou rénales), le syndrome de Werner (vieillessement prématuré), etc. Les ADN hélicases et hélicase-nucléases contiennent également un *cluster* Fe-S, essentiel pour leurs activités. ⁴⁸

Les RNR sont des enzymes réduisant les ribonucléotides afin de synthétiser des désoxyribonucléotides (dNTP), qui permettent de générer les précurseurs nécessaires à la réplication et à la réparation de l'ADN. ⁴⁹ Les RNR eucaryotes comprennent les grandes sous-unités et les petites sous-unités. Semblable aux protéines Fe-S, les petites sous-unités RNR ont également besoin de fer.

Le fer est donc un micronutriment essentiel pour de nombreuses enzymes impliquées dans les fonctions fondamentales du métabolisme de l'ADN.

✓ Synthèse de neurotransmetteurs

Le fer est également essentiel dans le cerveau pour la synthèse et le métabolisme des neurotransmetteurs, notamment la dopamine, la noradrénaline, l'adrénaline et la sérotonine. Chacun de ces neurotransmetteurs monoamines est synthétisé par des enzymes fer-dépendantes : phénylalanine hydroxylase, tyrosine hydroxylase et tryptophane hydroxylase. ⁵⁰ (Figures 7 et 8).

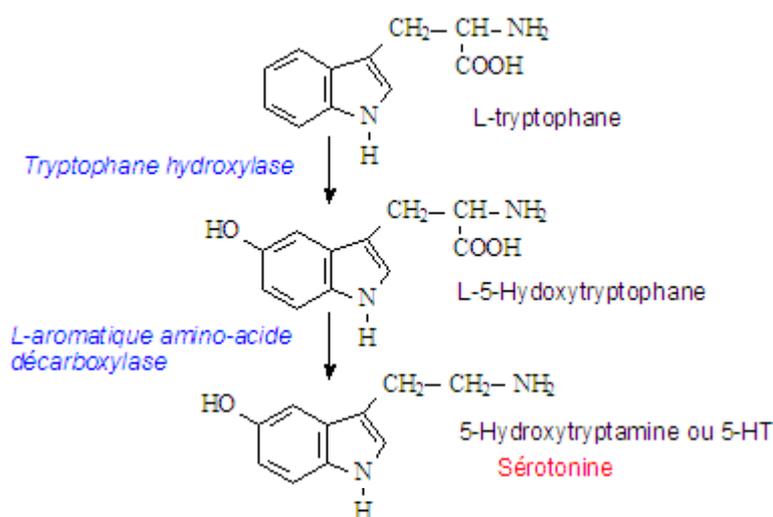


Figure 7 : Biosynthèse de la sérotonine. ⁶

Transformation du L-tryptophane par la tryptophane hydroxylase en L-5-Hydroxytryptophane, transformé en sérotonine (5-Hydroxytryptamine) par une décarboxylase.

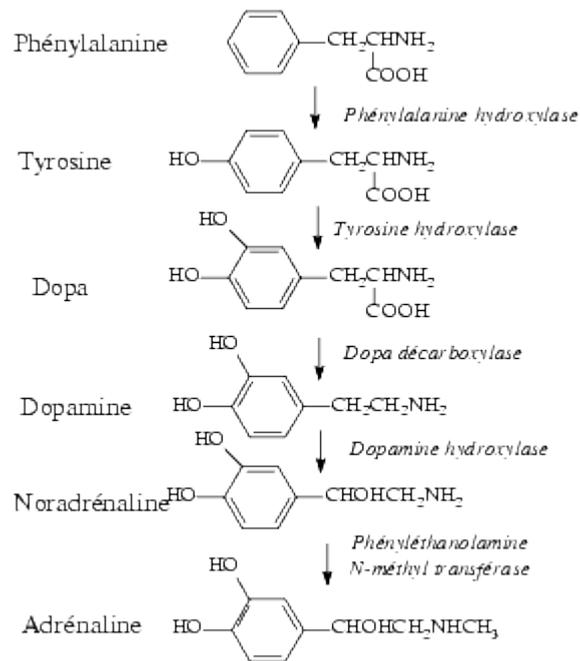


Figure 8 : Biosynthèse de la dopamine, noradrénaline et adrénaline. ⁷

Transformation de la phénylalanine en tyrosine grâce à la phénylalanine hydroxylase, puis hydroxylation de la tyrosine en L-DOPA par la tyrosine hydroxylase, suivie de la décarboxylation de la L-DOPA en dopamine par la DOPA décarboxylase. La dopamine est par la suite hydroxylée par la dopamine hydroxylase en noradrénaline. Cette dernière par réaction avec la phényléthanolamine N-méthyl transférase donnera finalement l'adrénaline.

Comme dit précédemment, le fer peut servir de catalyseur redox. Cependant, ce potentiel redox du fer génère également une toxicité cellulaire dans des conditions de surcharge en fer.

6) Toxicité du fer

Lorsque le fer est présent en excès dans les cellules et les tissus, le fer perturbe l'homéostasie redox et catalyse la propagation des espèces réactives de l'oxygène (ROS), conduisant à un stress oxydatif. Bien que les ROS soient essentielles pour les voies de signalisation physiologiques, elles deviennent dangereuses lorsqu'elles entraînent du stress oxydatif, car il est associé à des lésions tissulaires et à des maladies.

En effet, lorsqu'une petite partie de l' O_2 subit une réduction partielle de la chaîne respiratoire, mais aussi au cours d'autres activités physiologiques/biochimiques, telles que la phagocytose, l'activation immunitaire et le métabolisme des xénobiotiques, ⁵¹ cela conduit à la formation d'intermédiaires potentiellement nocifs, appelés espèces réactives de l'oxygène (ROS), qui comprennent l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les radicaux hydroxyles ($\bullet\text{OH}$). (Figure 9)

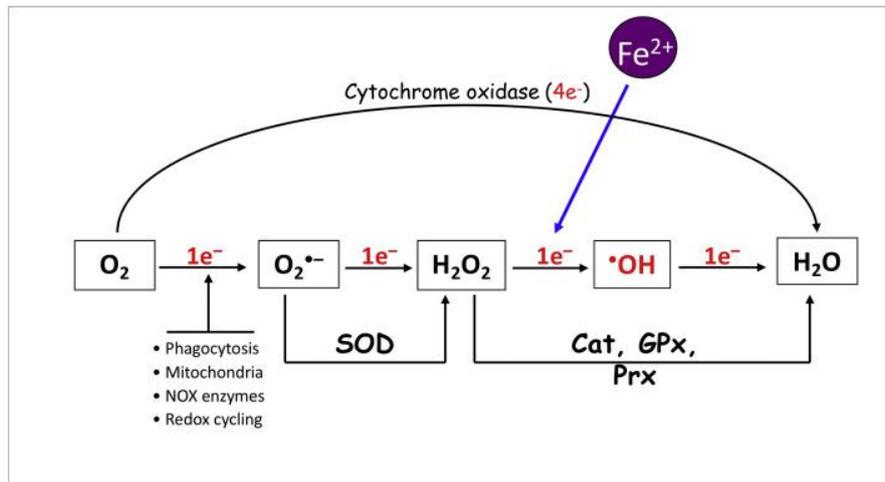


Figure 9 : Formation d'espèces réactives de l'oxygène. ⁸

Réduction progressive de l'O₂ en H₂O par des électrons simples. La phagocytose, les mitochondries, les enzymes NADPH oxydase (NOX) et le cycle redox sont indiqués comme des exemples importants de réduction de l'O₂ par un seul électron en anion superoxyde (O₂^{•-}). La flèche bleue indique le rôle critique du fer ferreux (Fe²⁺) dans la réduction monovalente du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et la production de radical hydroxyle (•OH).

SOD (superoxyde dismutase) ; CAT (catalase) ; GPx (glutathion peroxydase) ; Prx (peroxirédoxine).

O₂^{•-} et H₂O₂ sont modérément réactifs et n'interagissent qu'avec un nombre limité de molécules cellulaires. Tandis que •OH a une réactivité extrêmement élevée et la capacité d'oxyder un grand nombre de groupes chimiques.

Comme discuté ci-dessus, O₂^{•-} et H₂O₂ ne sont pas suffisamment réactifs pour oxyder les macromolécules cellulaires basiques, telles que les acides nucléiques, les protéines, les lipides membranaires et les glucides. Cependant, la présence de fer redox-actif non protégé favorise la chimie de Fenton, impliquant une réaction entre H₂O₂ et Fe²⁺, produisant un •OH très réactif, via des intermédiaires ferryl/perferryl (Réaction 1).



Réaction 1 → Réaction de Fenton

•OH, le produit majeur de la réaction de Fenton est de courte durée mais extrêmement réactif, il peut donc oxyder n'importe quel groupe chimique se trouvant à proximité de sa formation. Par exemple, le fer attaché aux phospholipides membranaires catalyse l'initiation de réactions en chaîne de peroxydation lipidique, tandis que le fer associé à l'ADN induit des mutations ou des cassures simple et double brin.

Notre organisme a donc développé des protéines spécialisées et des mécanismes homéostatiques étroitement réglementés pour l'absorption, le transport, le stockage et l'exportation du fer afin de fournir suffisamment de fer pour le processus biologique essentiel, mais aussi pour limiter la toxicité de l'excès de fer.

II) METABOLISME DU FER

Le métabolisme du fer est caractérisé par un recyclage quasi complet : il n'y a pas de voie physiologique d'excrétion, les seules pertes résultent des saignements et des desquamations cellulaires qui sont normalement compensés par une absorption intestinale à partir du fer alimentaire. Une fois absorbé, le fer peut être stocké sous forme de ferritine, ou bien transporté à travers la membrane basolatérale de l'entérocyte vers la circulation sanguine. Le fer libéré dans le plasma est ensuite capturé par un transporteur, la transferrine circulante, qui délivre le fer aux tissus. Ainsi, pour maintenir l'homéostasie du fer, il existe plusieurs mécanismes à différents niveaux (systémique et cellulaire).

1) Absorption intestinale du fer

L'absorption intestinale représente la seule voie d'entrée du fer dans l'organisme, elle est donc le principal facteur déterminant le capital martial de notre corps. Le fer est absorbé au niveau apical et adressé au pôle basolatéral de l'entérocyte puis exporté vers le plasma, tandis qu'une partie du fer reste dans la cellule associée à la ferritine. Ensuite, l'absorption du fer dans les cellules met également en jeu d'autres protéines de transport et de régulation.

1.1) Incorporation du fer dans les entérocytes duodénaux

L'absorption du fer alimentaire est assurée par les entérocytes matures au niveau de l'épithélium de revêtement et de la muqueuse du duodénum et du jéjunum proximal, et dépend fortement de l'état physique de l'atome de fer. En effet, comme expliqué dans la partie précédente, pour être absorbé, le fer doit être à l'état ferreux réduit (Fe^{2+}) ou lié par une protéine telle que l'hème.⁵²

Lorsque le fer est lié à l'hème, l'absorption s'effectue par le transporteur HCP1 (*Heme Carrier Protein 1*), situé au pôle apical de l'entérocyte. Une fois internalisé, l'hème est catabolisé par l'enzyme **HMOX1** (Hème Oxygénase 1), conduisant à la libération de fer ferreux Fe^{2+} et de biliverdine (pigment biliaire de couleur verte résultant de la dégradation de l'hème).

Tandis que lorsque le fer est à l'état ferrique oxydé (Fe^{3+}), le faible pH de l'acide gastrique dans le duodénum proximal permet à une enzyme ferrique réductase : **DCYTB** (cytochrome B duodéal), de réduire le fer ferrique (Fe^{3+}) en fer ferreux (Fe^{2+}) à la membrane apicale des entérocytes duodénaux.

Une fois réduit, Fe^{2+} est transporté à travers la membrane apicale de l'entérocyte par le transporteur de métal divalent 1 (**DMT1**) (Figure 10).

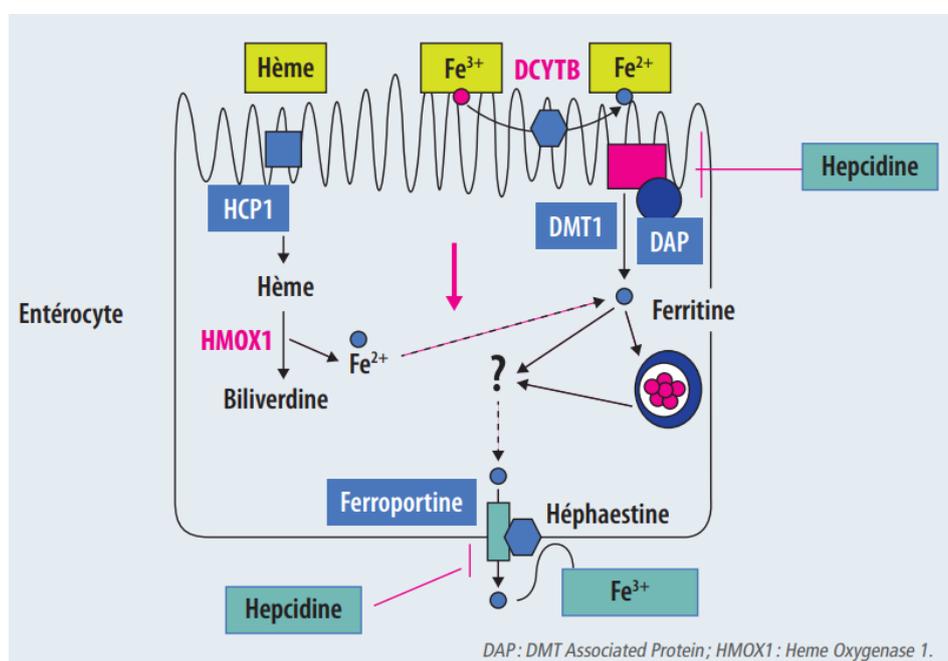


Figure 10 : Absorption intestinale du fer par les entérocytes duodénaux. ⁹

Au pôle apical de l'entérocyte, le fer non hémique est réduit en fer ferreux par le cytochrome B duodéal (DCYTB) et transporté à travers la membrane apicale par le transporteur de métal divalent 1 (DMT1), tandis que le fer hémique est transporté par HCP1 (Heme Carrier Protein 1) et libéré grâce à l'hème oxygénase 1 (HMOX1). Dans l'entérocyte, le fer est soit stocké dans la ferritine, soit transporté vers le pôle basolatéral de l'entérocyte pour être exporté vers le plasma. Il sort de l'entérocyte grâce à la ferroportine et est ensuite oxydé en fer ferrique par l'héphaestine.

1.2) Sortie du fer des entérocytes duodénaux

Ce fer internalisé a ensuite deux devenir possibles : soit il est envoyé vers la ferritine, protéine de stockage du fer, ou bien vers le pôle basolatéral de l'entérocyte de manière à rejoindre le plasma.

La sortie du fer ferreux Fe^{2+} au niveau du pôle basal est médiée par la **ferroportine**, exportateur de fer basolatéral. Ce fer ferreux est ensuite immédiatement oxydé en fer ferrique Fe^{3+} au niveau de la membrane basale de l'entérocyte, par la ferroxidase circulante : l'**héphaestine** et son homologue plasmatique : la **céruleplasmine**. ⁵³

L'absorption du fer peut cependant être perturbée par divers facteurs, comme nous allons le voir.

1.3) Les activateurs et inhibiteurs de l'absorption intestinale du fer

Par exemple, la production d'acide gastrique joue un rôle clé dans l'homéostasie du fer plasmatique. En effet, les activateurs de l'absorption du fer non héminique sont représentés par les effets de l'acide chlorhydrique, sécrété par l'estomac, mais aussi de l'acide ascorbique (vitamine C).

Le fer non héminique, pour rappel, a une biodisponibilité bien moindre que celle du fer héminique. Pour être absorbé, le fer non héminique est d'abord libéré des aliments par l'acide chlorhydrique stomacal, qui vient ensuite réduire le fer ferrique Fe^{3+} , faiblement soluble, en fer ferreux Fe^{2+} , soluble, donc bien mieux absorbé. ⁵⁴

L'acide ascorbique, lui, a pour rôle de favoriser cette réduction. ⁵⁵

Ainsi, lorsque des médicaments inhibiteurs de la pompe à protons tels que l'Oméprazole sont utilisés, l'absorption du fer est considérablement réduite.

En outre, le processus d'absorption du fer est aussi inhibé par certains composés alimentaires.

Les inhibiteurs de l'absorption du fer comprennent les phytates, présents dans les régimes alimentaires à base de plantes, soja, lentilles, riz, céréales non raffinées ; mais aussi les polyphénols, se trouvant dans le thé noir, le café, le vin rouge, ou encore l'origan. ⁵⁶ Contrairement aux polyphénols et aux phytates, qui empêchent uniquement l'absorption du fer non héminique, le calcium, lui, inhibe à la fois l'absorption du fer héminique et non héminique. ⁵⁷

1.4) Absorption cellulaire du fer

L'entrée du fer dans les cellules s'effectue lorsqu'il est lié à un transporteur : la transferrine (Tf) circulante, en se liant à un récepteur de la transferrine. Ce récepteur existe sous deux formes : **RTf1** (ou TfR1), ubiquitaire dans l'organisme, très exprimé à la surface des précurseurs des érythrocytes et dont l'expression est régulée en fonction de la concentration en fer ; mais aussi **RTf2**, localisé uniquement au niveau du foie et dont l'expression n'est pas régulée. De plus, RTf2 se lie à la transferrine avec une affinité environ 30 fois inférieure à celle de RTf1. ⁵⁸

Le complexe fer-transferrine-RTf1 vient donc se fixer à la surface des cellules, puis sera absorbé par endocytose. L'environnement acide de l'endosome permettra la réduction du fer Fe^{3+} en Fe^{2+} ainsi que la dissociation du complexe. ⁵⁹

Le fer Fe^{2+} est ensuite exporté hors de l'endosome par le transporteur DMT1 et sera ensuite dirigé vers les mitochondries pour une utilisation métabolique (telle que la synthèse de l'hème et des *clusters* Fe-S), tandis que l'excès de fer sera stocké dans la ferritine. Quant au complexe apotransferrine-RTf1 (ou apoTf-TfR1), il sera recyclé à la surface cellulaire, où l'apotransferrine est libérée pour capturer le Fe^{3+} plasmatique (Figure 11). L'apotransferrine correspond à la transferrine lorsqu'elle n'a pas encore fixé le fer.

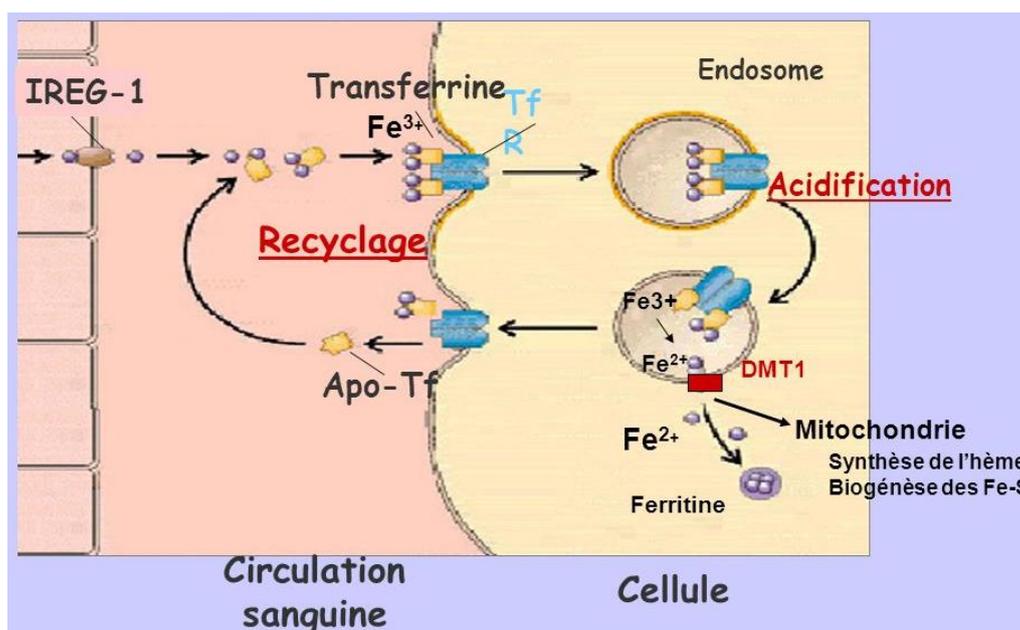


Figure 11 : Entrée du fer dans les cellules. ¹⁰

La transferrine chargée de fer se lie à TfR1 à la surface cellulaire, le complexe subit ensuite une endocytose. Une pompe à protons acidifie l'endosome, entraînant la libération de Fe^{3+} , qui est réduit en Fe^{2+} et transporté à travers la membrane endosomale vers le cytosol par DMT1. Le fer internalisé est dirigé vers les mitochondries pour une utilisation métabolique, et l'excès de fer est stocké dans la ferritine. Le complexe apo-Tf-TfR1 est recyclé à la surface cellulaire, où l'apo-Tf est libéré pour capturer le Fe^{3+} plasmatique.

2) Transport

Une fois absorbé, le fer est ensuite exporté vers la circulation sanguine par un transporteur : la **transferrine**, tandis que l'excès de fer sera stocké sous forme de **ferritine**.

Le fer lié à la transferrine est la principale forme de fer présente dans la circulation sanguine. La transferrine, synthétisée et sécrétée par le foie, peut transporter jusqu'à 2 molécules de fer. Dans des conditions normales, environ 30% des sites de fixation du fer de la transferrine sont occupés par le fer, ce qui correspond à la saturation de la transferrine. ⁶⁰

Le rôle principal de la transferrine est donc de chélater le fer pour le rendre soluble, empêcher la formation d'espèces réactives de l'oxygène et faciliter son transport dans les cellules.

3) Stockage

Le fer cellulaire en excès des besoins immédiats est stocké sous forme d'oxyde de fer dans la ferritine. La ferritine est une protéine ubiquitaire conservée au cours de l'évolution qui peut accueillir jusqu'à 4 500 atomes de fer. Dans l'organisme, la ferritine est majoritairement présente dans les monocytes et macrophages du foie, de la rate et de la moelle osseuse, ainsi que dans les hépatocytes. Le fer y est stocké sous forme inerte, ce qui permet de limiter la production de réactions d'oxydoréduction nocives. ⁶¹

Le fer stocké dans la ferritine est considéré comme biodisponible et peut être mobilisé à des fins métaboliques au cours de son renouvellement lysosomal. De plus, en séquestrant le fer redox-actif, la ferritine joue un rôle antioxydant important et favorise la survie cellulaire.

4) Elimination

Le fer diffère des autres minéraux de l'organisme en raison de l'absence de tout processus physiologique d'excrétion. En effet, outre les pertes en raison des menstruations ou de saignements, le fer est très conservé. Il se produit cependant une perte obligatoire de fer résultant de l'excrétion physiologique des cellules des surfaces épithéliales, y compris la peau, le tractus génito-urinaire et le tractus gastro-intestinal. ⁶²

Ainsi, le corps atteint l'équilibre du fer principalement grâce à la régulation de son absorption.

III) L'HOMEOSTASIE MARTIALE

1) Recyclage macrophagique du fer

Reflétant la rareté du fer biologiquement disponible, notre organisme conserve et recycle efficacement le fer. L'homéostasie systémique du fer est maintenue principalement en recyclant le fer des globules rouges *via* les macrophages réticulo-endothéliaux et, dans une faible mesure (1 à 2 mg par jour) par l'absorption alimentaire. ⁶³

Les macrophages acquièrent le fer majoritairement par **érythrophagocytose**, qui consiste à internaliser les globules rouges, contenant l'hème ainsi que le fer lié à l'hème. ⁶⁴

Après une étape de reconnaissance, les macrophages réticulo-endothéliaux phagocytent les globules rouges anciens et endommagés, après une durée de vie moyenne de 120 jours. Ce phagosome va mûrir, s'acidifier et entraîner la dégradation de ses constituants, à savoir l'hémoglobine, conduisant à la délivrance de l'hème. Ce dernier sera ensuite catabolisé par l'hème oxygénase et permettra la libération de fer ferreux Fe^{2+} (Figure 12). ⁶⁵

Le fer peut ensuite être stocké dans la ferritine ou exporté vers la circulation sanguine par la ferroportine, puis oxydé par l'héphaestine et la céruloplasmine, via un processus similaire à celui décrit ci-dessus pour les entérocytes duodénaux.

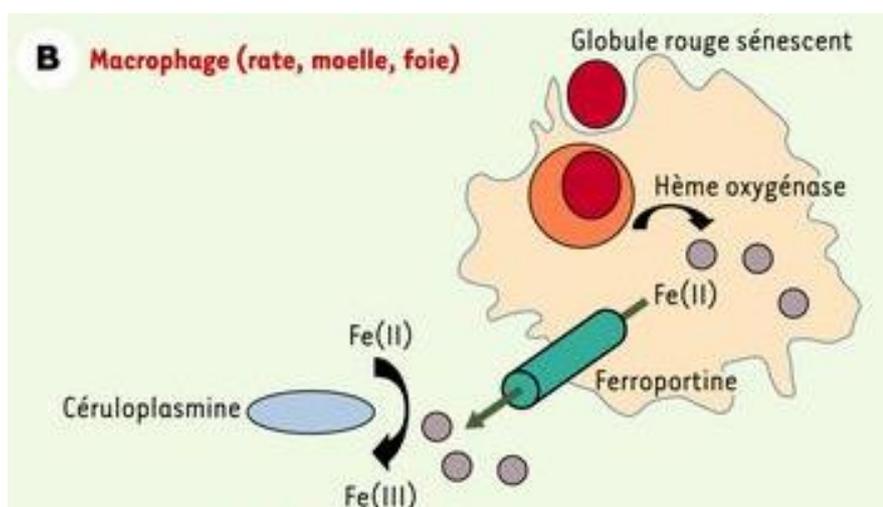


Figure 12 : Recyclage du fer par les macrophages. ¹¹

Après reconnaissance, le globule rouge (GR) sénescé (ancien) est phagocyté par le macrophage, entraînant la libération de fer ferreux Fe^{2+} après catabolisme de l'hème par l'hème oxygénase. Le fer Fe^{2+} est ensuite exporté vers la circulation sanguine par la ferroportine, puis oxydé en Fe^{3+} par la céruloplasmine.

2) Régulation de l'absorption systémique et cellulaire du fer

Le métabolisme du fer est équilibré par deux systèmes de régulation, l'un qui fonctionne de manière systémique et repose sur l'hormone **hepcidine**, et un autre qui contrôle le métabolisme cellulaire du fer par le biais du **système IRE/IRP** (*Iron Responsive Element/Iron Regulatory Proteins*).

2.1) Régulation de l'homéostasie du fer systémique

Au niveau du métabolisme systémique du fer, les hépatocytes jouent un double rôle, ils sont le site majeur de stockage du fer et sécrètent l'hormone régulatrice du fer : **hepcidine**, d'abord découverte pour son activité antimicrobienne. ⁶⁶

L'hepcidine contrôle l'entrée du fer dans la circulation à partir des entérocytes duodénaux, des macrophages de recyclage du fer et des hépatocytes, en se liant à la ferroportine. Elle induit l'internalisation de la ferroportine et sa dégradation dans les lysosomes. ⁶⁷ (*Figure 13*).

Ainsi, en cas d'une surcharge en fer, il y aura stimulation de l'expression de l'hepcidine, qui inhibera l'absorption du fer provenant de l'alimentation et la libération du fer provenant du recyclage des macrophages et d'autres réserves corporelles. En revanche, en cas d'une carence en fer, il y aura un abaissement des taux d'hepcidine, ce qui favorisera la disponibilité du fer. ⁶⁸

Par ailleurs, après l'apport en fer et dans des conditions inflammatoires, l'hepcidine s'accumule, entraînant une diminution de l'absorption du fer alimentaire et de la rétention du fer dans les macrophages. À l'inverse, les taux d'hepcidine chutent en cas de carence en fer, d'hypoxie ou d'anémie et cette réponse favorise l'absorption intestinale du fer et la libération du fer par les macrophages.

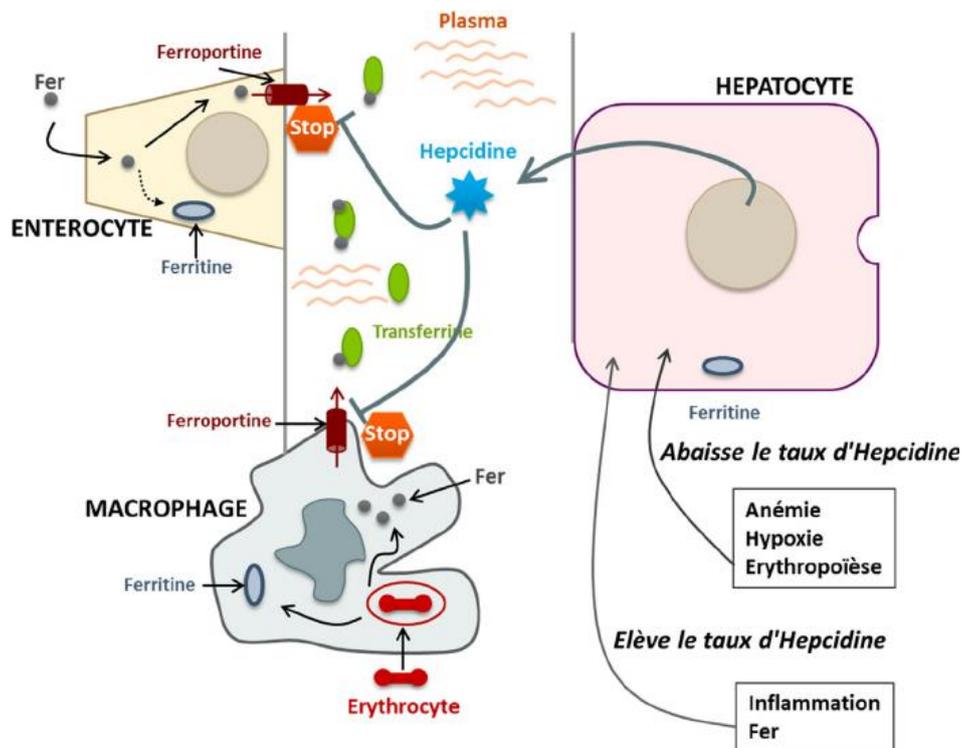


Figure 13 : Régulation du métabolisme systémique du fer par l'hepcidine ¹²

Lorsque l'hepcidine, synthétisée par le foie, est en excès, elle se fixe sur la ferroportine, induit une internalisation de celle-ci dans la cellule puis sa dégradation dans le lysosome. Le fer reste alors séquestré dans l'entérocyte comme dans le macrophage, induisant une augmentation de la synthèse de ferritine. La synthèse de l'hepcidine peut être diminuée dans certaines conditions (anémie, hypoxie, déficit en fer, anomalie génétique) et augmentée par l'inflammation ainsi que l'augmentation du fer plasmatique.

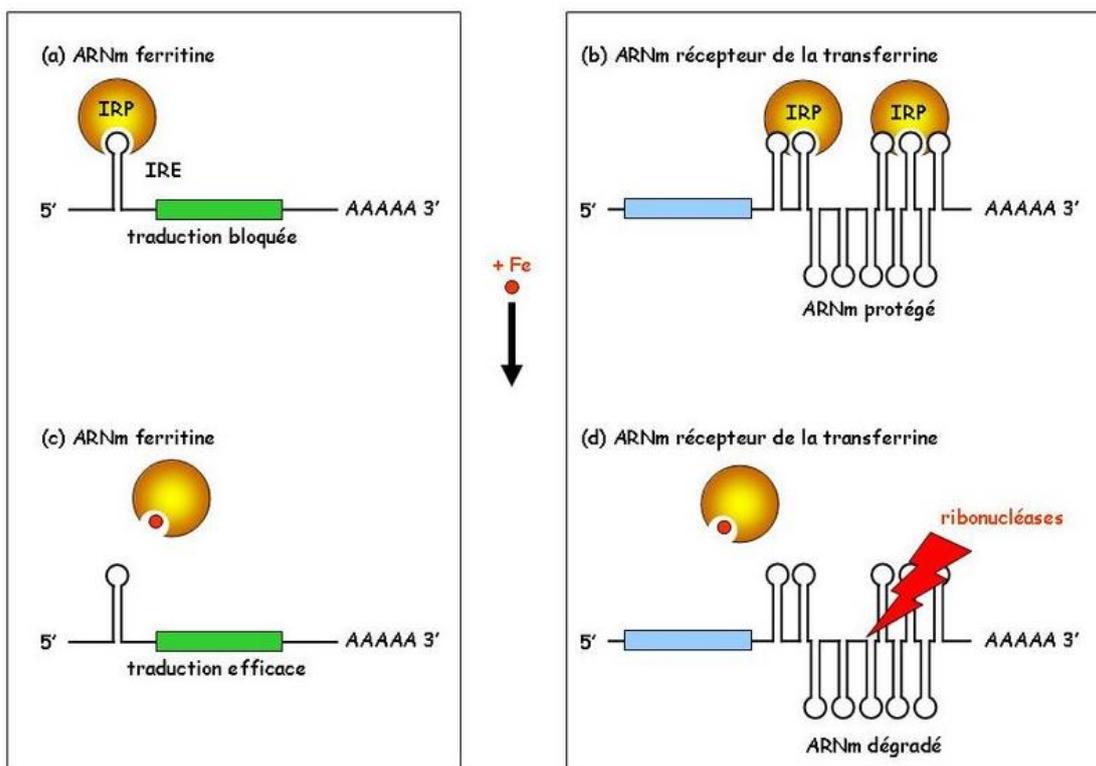
2.2) Régulation de l'homéostasie du fer cellulaire

Au niveau intracellulaire, l'homéostasie du fer est assurée par le **système IRE** (*Iron Regulatory Element*) et **IRP** (*Iron Regulatory Proteins*).

L'IRE est une séquence nucléotidique qui peut être retrouvée sur des zones non traduites de certains ARN messagers de la ferritine et du récepteur de la transferrine. Alors que l'IRP est une protéine qui a la capacité d'interagir avec l'IRE, en fonction de la quantité de fer. ⁶⁹

En effet, lorsque les niveaux de fer cellulaire sont faibles, l'IRP se lie à l'IRE. Cela conduit à une augmentation de l'expression du récepteur de la transferrine et donc de l'absorption du fer, ainsi qu'une diminution de la synthèse de ferritine donc du stockage, qui n'est alors plus nécessaire. L'inverse se produit lorsque les niveaux de fer sont élevés. ⁷⁰ (Figure 14).

Ce mécanisme de régulation post-transcriptionnel par le fer permet à la cellule d'adapter sa capacité d'acquisition du fer à ses besoins immédiats.



© Gaël NICOLAS

Figure 14 : Régulation du métabolisme cellulaire du fer par le système IRE/IRP ¹³

Les protéines IRP (Iron Regulatory Protein) sont de petites protéines capables de se lier sur un ARN messenger au niveau de l'IRE (Iron Responsive Element), une séquence spécifique formant une structure de type tige/boucle. Lorsque les quantités de fer sont faibles (cas a et b), selon l'endroit où est localisé l'IRE sur l'ARNm, il résultera soit un blocage de la traduction par le ribosome, comme dans le cas (a) (lorsque l'IRE est dans la partie 5' de l'ARNm), soit une protection de l'ARNm vis-à-vis des ribonucléases endogènes, comme dans le cas (b) (lorsque l'IRE est dans la partie 3' de l'ARNm). Alors que lorsque les quantités de fer sont élevées (cas c et d), l'IRP ne se lie pas à l'IRE, il y aura alors une augmentation de la synthèse de ferritine (cas c) et une diminution de l'expression du récepteur à la transferrine (cas d).

Ainsi, des déséquilibres de l'homéostasie du fer peuvent contribuer à l'apparition de certaines pathologies humaines et notamment évoluer vers un état de carence en fer, pouvant être causé par de multiples circonstances.

PARTIE 2 :
DE L'HOMÉOSTASIE A LA
CARENCE MARTIALE

Une perturbation de l'homéostasie du fer est alors associée à diverses maladies humaines : une carence en fer, résultant de défauts d'acquisition ou de distribution du métal pouvant éventuellement provoquer une anémie ; ou bien un excès de fer résultant d'une absorption excessive de fer ou d'une utilisation défectueuse provoquant un dépôt de fer anormal dans les tissus et entraînant des dommages oxydatifs.

I) DEFINITION DE LA CARENCE EN FER

1) La carence en fer avec ou sans anémie

La carence en fer, ou carence martiale, est la carence nutritionnelle la plus courante dans le monde, affectant environ 2 milliards de personnes, et la seule également répandue dans les pays industrialisés. Elle est particulièrement retrouvée chez les femmes enceintes, les nourrissons et les jeunes enfants, en raison des fortes demandes en fer pendant les périodes de croissance rapide. ⁷¹

La carence en fer résulte de l'épuisement des réserves de fer et peut exister avec ou sans anémie. Toutefois, la manifestation clinique la plus connue de la carence martiale est l'anémie, aussi appelée anémie ferriprive.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini l'anémie par une concentration basse en hémoglobine (< 13 g/dL chez l'homme, < 12 g/dL chez la femme et < 11 g/dL chez la femme enceinte). Une anémie ferriprive peut donc être observée lorsque les niveaux de fer corporel totaux sont réduits, puisqu'il y aura une diminution de production de l'hémoglobine, limitant l'érythropoïèse.

Une carence en fer sans anémie, en revanche, se traduit par un épuisement des réserves de fer, sans diminution du taux d'hémoglobine.

Par ailleurs, la carence martiale peut se manifester par deux mécanismes physiopathologiques différents :

- La carence martiale dite **absolue**, définie par des réserves en fer insuffisantes, ne permettant plus de répondre aux besoins de l'organisme.
- La carence martiale dite **fonctionnelle**, définie par une mobilisation du fer compromise, malgré des réserves en fer suffisantes.

1.1) La carence martiale absolue

La carence martiale absolue est observée lorsque les réserves en fer de l'organisme deviennent insuffisantes voire sont épuisées et ne permettent plus de satisfaire les besoins de l'organisme. Elle s'installe progressivement par un mécanisme physiopathologique comportant trois étapes successives.⁷²

Elle débute tout d'abord par une diminution progressive des réserves en fer au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse, se traduisant au niveau biologique par une baisse du taux de ferritine sérique, alors que l'érythropoïèse et les autres marqueurs du fer circulant sont normaux.

L'épuisement des réserves conduit ensuite à une baisse du taux de fer sérique parallèlement à une augmentation compensatrice de la transferrine, il en résulte une diminution du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) traduisant un défaut d'apport aux cellules, avec néanmoins la préservation de l'érythropoïèse.

Enfin, les anomalies surviennent à un stade plus avancé, en raison de l'insuffisance chronique de fer dans l'organisme, les réserves de fer sont épuisées à un niveau ne leur permettant plus de produire l'hémoglobine requise pour fabriquer suffisamment de globules rouges. Ce troisième et dernier stade correspond à l'anémie ferriprive où le retentissement sur l'hématopoïèse se remarque avec la chute significative du taux d'hémoglobine.

1.2) La carence martiale fonctionnelle

La carence martiale dite fonctionnelle, est un terme utilisé pour décrire deux scénarios principaux. Le premier se manifeste lorsque la mobilisation du fer depuis les réserves vers le pool circulant est compromise, alors que les réserves de fer sont suffisantes. Elle est associée à des pathologies qui s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire, comme les infections, cancers⁷³, maladies auto-immunes ou encore certaines maladies chroniques⁷⁴.

La prévalence des pathologies et des maladies chroniques augmentant avec l'âge, la carence martiale fonctionnelle touche particulièrement les personnes âgées.

Les réserves en fer, appréciées par le taux de ferritine sont donc normales voire augmentées, mais comme le fer n'est pas libéré de ses réserves, les taux de fer sérique et de transferrine sont diminués. Le coefficient de saturation de la transferrine est donc également diminué, mais dans une moindre proportion par rapport à une situation de carence martiale absolue.

Le deuxième scénario se développe au cours d'une augmentation de l'érythropoïèse médiée soit par des réponses endogènes de l'érythropoïétine (hormone stimulant l'érythropoïèse) à l'anémie, soit par un traitement avec des agents stimulant l'érythropoïèse (ASE) : l'apport en fer, bien qu'adéquate pour l'érythropoïèse de base, ne peut pas répondre aux besoins d'une telle augmentation de l'érythropoïèse. C'est ce que l'on appelle l'érythropoïèse restreinte en fer.⁷⁵

2) Diagnostic biologique de la carence martiale

La méthode de référence pour le diagnostic de la carence en fer est l'étude d'un échantillon d'aspiration de moelle osseuse, après coloration de Perls (réaction enzymatique mettant en évidence le fer des réserves et le fer contenu dans les érythroblastes), elle n'est cependant que très rarement réalisée, en raison du caractère invasif et traumatique du geste.⁷⁶ Actuellement, le diagnostic biologique de la carence martiale repose sur l'analyse des marqueurs du métabolisme du fer suite à la réalisation d'un prélèvement veineux réalisé de préférence le matin et à jeun. Ces dosages concernent la ferritine, le fer sérique et la transferrine.

2.1) Dosage de la ferritine sérique

La ferritine étant la protéine de stockage intracellulaire du fer, c'est le marqueur le plus spécifique d'une diminution des stocks de fer, d'autant plus qu'il est le premier paramètre à diminuer lors d'une carence martiale.

Cependant, comme dit précédemment, le taux de ferritine sérique peut être influencé par de nombreuses situations cliniques, y compris l'inflammation et l'insuffisance rénale chronique. En effet, la ferritine étant une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, sa concentration a tendance à augmenter dans des situations comme celles-ci.⁷⁷ Cette notion souligne l'importance de connaître le contexte pour interpréter les valeurs de la ferritine sérique. Les marqueurs sériques de l'inflammation, notamment la CRP, sont alors utiles pour identifier une inflammation co-existante.

Les valeurs normales de la ferritine varient en fonction de l'âge et du sexe : entre 30 et 300 µg/L chez l'homme et entre 20 et 100 µg/L chez la femme. De plus, un taux de ferritine sérique de 100 µg/L représente environ 1 g de réserves en fer.

Ainsi, un taux inférieur à 15 µg/L signe l'absence de réserve en fer et un taux inférieur à 40 µg/L permet de diagnostiquer une carence martiale avec une bonne sensibilité.⁷⁸

2.2) Dosage du fer sérique et de la transferrine

Il est également possible d'analyser le taux de fer sérique, néanmoins, il reste insuffisant pour le diagnostic d'une carence martiale du fait d'une variabilité biologique très élevée. En effet, il existe d'importantes variations nyctémérales et la concentration peut se modifier en quelques minutes avec une amplitude moyenne de 30 à 40% chez un même individu. ⁷⁹ De plus, il constitue un indicateur tardif d'une carence martiale, sa valeur diminuant bien après celle de la ferritine.

L'évaluation du fer circulant s'effectue alors par le dosage couplé du fer sérique et de la transferrine, permettant de calculer la **Capacité Totale de Fixation en fer de la Transferrine (CTFT)**, puis le **Coefficient de Saturation en fer de la Transferrine (CST)** selon les formules suivantes ⁸⁰ :

- CTFT = Transferrine x 25
- CST = (Fer sérique / CTFT) x 100

Le CST nous informe sur le transport et la livraison du fer aux cellules utilisatrices. Ses valeurs usuelles sont comprises entre 20 et 40 %. Un coefficient de saturation en dessous de 20 % indique que les apports en fer pour l'érythropoïèse sont insuffisants et oriente le diagnostic vers une carence.

Chez l'adulte, les valeurs usuelles du fer plasmatique sont comprises entre 10 et 30 µmol/L ; celles de la transferrine se situent entre 2 et 4 g/L.

2.3) Recommandations de la Haute Autorité de Santé

Les examens du métabolisme du fer à réaliser pour le diagnostic de la carence martiale ont été réévalués par la Haute Autorité de Santé (HAS) et ont fait l'objet d'un rapport publié en mars 2011. ⁸¹

Dans les cas courants de suspicion de carence en fer, la HAS recommande en première intention, le dosage de la ferritine sérique seul. Puisqu'une ferritine sérique abaissée suffit à affirmer le diagnostic d'une carence martiale. Dans ce cas, le recours à d'autres marqueurs du métabolisme du fer n'est alors pas nécessaire.

Pour d'autres cas plus rares (inflammation, infection, insuffisance rénale chronique, etc.), la HAS préconise le dosage du fer sérique couplé à celui de la transferrine, afin de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CST). En effet, si ce dernier est abaissé, il

permettra de mettre en évidence une carence martiale. Il sera légèrement abaissé en cas de carence martiale fonctionnelle, mais très abaissé en cas de carence martiale absolue.

Enfin, elle ne recommande en aucun cas le dosage du fer sérique seul ou le dosage du fer sérique combiné à la ferritine sans la transferrine, en raison notamment des variations nyctémérales du fer. Elle ne recommande pas non plus d'utiliser le dosage des récepteurs solubles de la transferrine en pratique courante, en raison d'un faible niveau de preuves des différentes études rapportées par la littérature sur le sujet.

II) ETIOLOGIES DE LA CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE

Il existe de multiples causes physiologiques, environnementales et pathologiques de la carence en fer sans anémie. Plus important encore, les étiologies peuvent varier considérablement selon les populations de patients (enfants, femmes et personnes âgées), les zones géographiques (pays en développement et pays développés) et les conditions cliniques spécifiques.

Il existe diverses étiologies à l'origine d'une carence en fer, que nous distinguerons en fonction du type de carence martiale, s'il s'agit d'une carence martiale absolue ou fonctionnelle.

1) Etiologies de la carence martiale absolue

Ce type de carence en fer se définit par une réduction voire un épuisement des réserves en fer, qui peut ou non évoluer vers une anémie ferriprive.

Il existe trois mécanismes à l'origine de cette carence nutritionnelle :

- Une **augmentation des besoins**, généralement physiologique et couramment observée chez les nourrissons, les enfants durant les périodes de croissance et les femmes enceintes.
- Une **carence d'apport**, liée soit à des apports alimentaires insuffisants, soit à une malabsorption digestive.
- Des **pertes sanguines chroniques** (gynécologiques ou digestives), non compensées par l'absorption digestive du fer.

1.1) Augmentation des besoins

Une carence en fer absolue peut être due à une augmentation des besoins, liée à une augmentation de l'utilisation du fer, notamment pendant la grossesse ou encore les périodes de croissance.

1.1.1) Grossesse

Pendant la grossesse, les demandes physiologiques en fer augmentent considérablement pour soutenir le développement fœto-placentaire et l'adaptation maternelle à la grossesse.

Cependant, ces besoins ne sont pas uniformes tout au long des trois trimestres de la grossesse. Au premier trimestre, les besoins sont plus faibles qu'avant la grossesse car les menstruations s'arrêtent. Au cours du deuxième trimestre et pendant le reste de la grossesse, l'augmentation de la consommation d'oxygène par la mère et le fœtus est associée à des changements hématologiques majeurs : l'augmentation physiologique de la masse érythrocytaire maternelle (environ 450 mg), de la constitution des tissus du fœtus (environ 270 mg) et du placenta (environ 90 mg). Ces dépenses spécifiques viennent s'ajouter aux pertes de fer corporelles basales (environ 230 mg sur l'ensemble de la gestation).

Au total, plus de 1000 mg de fer doit être acquis pendant la grossesse pour préserver l'équilibre ferreux maternel. Une partie de ce fer est recyclée après la grossesse, lorsque la masse érythrocytaire se contracte aux concentrations d'avant la grossesse, à l'exception du fer qui est perdu par saignement à l'accouchement (environ 150 mg). Par conséquent, la perte nette moyenne de fer liée à la grossesse pour la mère a été estimée à 740 mg.⁸²

Le *tableau 2* résume l'économie de fer pendant la grossesse (les estimations sont basées sur une femme de 54 kg).

*Tableau 2 : Equilibre en fer pendant la grossesse.*¹⁴

Le destin du fer	Quantité, mg
Fer fœtal	270
Fer placentaire	90
Perte de fer corporelle initiale de la mère	230
Expansion de la masse érythrocytaire maternelle	450
Besoins totaux en fer pendant la grossesse	1040
Contraction de la masse des globules rouges après l'accouchement (450 mg) moins la perte de sang à l'accouchement (150 mg)	-300
Perte nette de fer pendant la grossesse pour la mère	740

¹ Toutes les valeurs sont des moyennes. Adapté de références 1 - 4 avec la permission. RBC, globule rouge.

Au-delà de l'apport d'oxygène, le fer contenu dans les cytochromes catalyse la génération d'ATP lorsque le taux de consommation d'oxygène fœtal est très élevé, en grande partie pendant le développement structurel des organes fœtaux. Parmi ceux-ci, le cerveau est particulièrement « gourmand », représentant 60 % du taux de consommation totale d'oxygène du fœtus, dû au développement structurel des neurones et de la glie. ⁸³

Par ailleurs, le placenta est un organe métaboliquement très actif avec des besoins importants en fer. Il a la capacité de stocker le fer dans les cellules réticulo-endothéliales résidentes pour constituer un pool utilisable lors des périodes de faible apport en fer maternel. ⁸⁴

Pour répondre à l'accélération des besoins physiologiques en fer, l'absorption du fer alimentaire et la mobilisation du fer des réserves doivent alors augmenter. L'état des réserves en fer au début de la grossesse est un facteur essentiel pour évaluer les besoins en fer des femmes enceintes. Si les réserves en fer sont de l'ordre de 500 mg en début de grossesse, elles permettent d'assurer la couverture des besoins liés à l'augmentation de la masse érythrocytaire. En revanche, si les réserves sont faibles, voire nulles dès le début de la grossesse, les besoins ne seront pas couverts par l'alimentation, malgré l'augmentation de l'absorption du fer observée au cours de la deuxième moitié de la grossesse.

1.1.2) Allaitement

Dans la période suivant l'accouchement, il y a également une très légère perte de fer supplémentaire d'environ 0,3 mg par jour dans le lait maternel ⁸⁵.

Néanmoins, la spoliation supplémentaire de fer due à l'allaitement contribue à aggraver le déséquilibre de la balance en fer chez des femmes qui sont le plus souvent déjà à leur niveau de réserve le plus bas (voire même franchement carencées) du fait des besoins élevés de la grossesse qui vient d'arriver à terme et des hémorragies habituelles de l'accouchement et du *post-partum*.

Cependant, le recyclage du fer provenant du déclin de la masse érythrocytaire maternelle et « l'économie » de fer due à l'absence des menstruations pendant plusieurs semaines après l'accouchement permettent d'estimer que les besoins en fer des femmes allaitantes sont légèrement supérieurs à ceux d'une femme en âge de procréer, tout au moins au cours des six premiers mois de lactation. Mais si l'allaitement est poursuivi au-delà de cette période, les besoins sont alors nettement augmentés.

1.1.3) Nourrisson

Au cours de la première année de la vie, l'enfant né à terme va tripler son poids de naissance et presque doubler son fer corporel. ⁸⁶

Des nourrissons sains, nés à terme et de poids normal à la naissance naissent avec des réserves de fer suffisantes pour couvrir leurs besoins au cours des 4 à 6 premiers mois de la vie. Après l'âge de 6 mois, les réserves de fer des nourrissons sont épuisées et l'enfant devient gravement dépendant du fer alimentaire, toutefois, leurs sources alimentaires sont très souvent limitées en fer, c'est pourquoi ils sont particulièrement à risque d'un apport insuffisant en fer.

En parallèle, les besoins de l'enfant au cours de sa première année de vie sont considérables.⁸⁷ Ils doivent assurer la couverture des pertes basales, permettre l'expansion de la masse érythrocytaire et la croissance des tissus de l'organisme.

En effet, au cours des 8 à 10 premières semaines de la vie, le taux d'hémoglobine va chuter profondément passant du niveau le plus élevé au niveau le plus bas relevé pendant toute la période de développement. Ceci s'explique par la nette diminution de l'érythropoïèse en réponse à l'oxygénation accrue des tissus après la naissance. ⁸⁸

Dans un deuxième temps, l'érythropoïèse se réactive et le taux d'hémoglobine revient à la normale et s'y maintient pendant toute la première année de vie.

1.1.4) L'enfant et l'adolescent

Compte-tenu des besoins liés à la croissance, les besoins totaux en fer sont considérables chez le jeune enfant. L'accélération de la croissance, particulièrement au cours des années de maturation sexuelle, s'accompagne également d'une augmentation des besoins en fer notamment pour la synthèse d'hémoglobine. Durant l'année qui correspond à leur plus forte poussée de croissance, les garçons prennent en moyenne 10 kg de poids corporel. On peut calculer que ce gain pondéral nécessite un accroissement net de fer de 300 mg environ, ne serait-ce que pour maintenir un taux d'hémoglobine constant dans un volume sanguin en expansion. Cependant, la concentration d'hémoglobine augmente elle aussi à cet âge, nécessitant environ plus de 50 mg de fer chez un adolescent type de 55 kg. Par conséquent, l'adolescent moyen a besoin d'une augmentation nette d'environ 350 mg de fer durant l'année de sa croissance maximale. ⁸⁹

Chez les adolescentes, les besoins en fer sont également élevés mais ils n'accusent pas une poussée aussi aiguë que chez les garçons, du fait que le gain pondéral annuel maximum est un peu plus faible que chez les garçons et parce que le taux d'hémoglobine chez la fille ne s'élève que légèrement pendant cette période. Le début des règles suit habituellement la poussée de croissance maximale de l'adolescence. La déperdition menstruelle moyenne est de 30 mL environ par menstruation chez la fille de 15 ans et correspond à une perte nette d'environ 175 mg de fer par an. ⁹⁰

1.1.5) Donneurs de sang

La carence en fer est endémique chez les donneurs de sang, affectant 25 à 35% de tous les donneurs de globules rouges, avec une prévalence plus élevée associée au sexe féminin, un âge plus jeune (chez les femmes), une fréquence accrue des dons de sang et un intervalle plus court depuis le dernier don.

Il faut savoir que la quantité de fer prélevée lors d'un don de sang, dans une unité de sang (500 mL) nécessite plus de 24 semaines pour être remplacée par un régime « standard », c'est-à-dire sans supplémentation orale de fer. ⁹¹

C'est pourquoi, si des dons de sang sont effectués à répétition, sans une attente correcte entre les dons ou une supplémentation orale en fer, une carence martiale peut être observée, voire un faible taux d'hémoglobine, ou encore une anémie franche chez certains.

1.1.6) Sportifs

La carence en fer est fréquente chez les sportifs. Tous les types de carence en fer peuvent affecter les performances physiques et doivent être traités. Les principaux mécanismes par lesquels le sport entraîne une carence en fer sont une demande accrue en fer, une perte élevée en fer (que nous aborderons ultérieurement) et un blocage de l'absorption du fer dû aux poussées d'hépcidine.

Le fer contribuant activement à l'apport en oxygène des muscles, il est normal que les besoins en fer soient très augmentés chez les sportifs.

De plus, tout type d'exercice provoquera une sorte d'inflammation dans le corps, car cette inflammation et les mécanismes de réparation qui en découlent sont la base de l'adaptation à l'entraînement. L'ampleur de la réponse inflammatoire dépend du type, de l'intensité et de la durée de l'entraînement. Plusieurs marqueurs du métabolisme du fer sont affectés par la cascade inflammatoire, car ils font partie de la réponse en phase aiguë. ⁹² Concernant le

métabolisme du fer, il a été démontré qu'un entraînement intensif conduisait à des augmentations distinctes de l'hépcidine.⁹³ Cela entraîne un blocage de l'absorption du fer pouvant également induire une carence en fer.

1.2) Carence d'apports

1.2.1) Apports alimentaires insuffisants

✓ Pays en développement

Un apport alimentaire insuffisant en fer est rare dans les pays développés. C'est donc plus fréquemment dans les pays en développement, qu'une carence en fer nutritionnelle est observée et résulte de la faible disponibilité du fer dans le régime alimentaire.⁹⁴

✓ Végétariens

Le terme « végétarien » est utilisé pour décrire plusieurs types de régimes alimentaires, notamment semi-végétarien, pesco-végétarien, lacto-végétarien, ovo-végétarien, lacto-ovo-végétarien et végétalien. Les semi-végétariens ont une base alimentaire quotidienne végétarienne mais s'autorisent à consommer exceptionnellement de la viande (principalement du poisson et de la volaille). Les pesco-végétariens s'abstiennent de consommer de la viande mais consomment du poisson. Le lait et les produits laitiers sont ingérés par les lacto-végétariens, les ovo-végétariens incluent les œufs, tandis que les lacto-ovo-végétariens ingèrent à la fois des produits laitiers, y compris du lait, et des œufs. Enfin, les personnes qui adhèrent à un régime végétalien excluent toutes les viandes et produits d'origine animale.

Les végétariens et en particulier les végétaliens, présentent alors un risque élevé de carence en certains nutriments, dont le fer.

Le type de fer le plus facilement absorbé est le fer hémique provenant de la viande, de la volaille et du poisson. Par conséquent, puisque ces aliments ne sont pas consommés par les végétariens, à l'exception des semi- et pesco-végétariens, les végétariens consomment du fer non hémique, moins absorbable.⁹⁵

De plus, de nombreux aliments végétaux contiennent des inhibiteurs de l'absorption du fer (polyphénols, phytates). Ainsi, obtenir des quantités suffisantes de fer à partir de sources de fer non hémique peut être un réel défi pour les végétariens.

1.2.2) Malabsorption digestive

La carence martiale peut également être due à une malabsorption digestive, en raison d'une maladie cœliaque, d'une chirurgie bariatrique, d'une infection à *Helicobacter pylori* ou encore de la prise de certains médicaments : inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et antihistaminiques de type 2 (H₂).

✓ Maladie cœliaque

La maladie cœliaque est une maladie auto-immune de l'intestin grêle sensible au gluten, qui dure toute la vie et qui affecte les individus génétiquement prédisposés. Elle entraîne une disparition progressive des villosités intestinales (replis de la muqueuse intestinale) et diminue ainsi les surfaces d'absorption des nutriments comme le fer.⁹⁶

Le fer risque alors d'être épuisé dans la maladie cœliaque. La carence en fer et l'anémie peuvent compliquer la maladie cœliaque bien établie, mais peuvent également être des signes cliniques d'appel, en l'absence de diarrhée ou de perte de poids.

En raison de la localisation de la maladie cœliaque (muqueuse proximale de l'intestin grêle), une altération de l'absorption duodénale du fer peut donc être attendue, même si une supplémentation orale en fer est effectuée.

✓ Chirurgie bariatrique

Les chirurgies bariatriques sont destinées aux patients souffrant d'obésité morbide pour lesquels un traitement de base (changements de mode de vie, ajustements alimentaires et augmentation de l'activité physique) et/ou un traitement pharmacologique, n'entraînent pas de perte de poids suffisante. Il existe deux grands types de techniques chirurgicales⁹⁷ :

- Les techniques dites restrictives pures, qui réduisent la taille de l'estomac : anneau gastrique ajustable, gastrectomie (= *sleeve*).
- Les techniques mixtes dites restrictives et « malabsorptives », qui réduisent la taille de l'estomac (restriction), et court-circuitent une partie de l'intestin, pour que les aliments aillent directement dans la partie moyenne de l'intestin grêle, où seule une fraction des aliments est assimilée (malabsorption) : *bypass* gastrique.

Après la chirurgie, l'apport alimentaire restreint, la satiété accrue et la diminution de l'appétit contribuent à la diminution de l'apport en fer au moyen d'un apport réduit en micronutriments.⁹⁸

Néanmoins, un faible apport en fer post-opératoire n'est pas une explication exclusive du développement d'une carence en fer. La digestion et l'absorption du fer sont affectées par des altérations de l'architecture anatomique gastro-intestinale. Premièrement, la sécrétion réduite d'acide chlorhydrique empêche la réduction du fer ferrique en la forme ferreuse absorbable.⁹⁹ Deuxièmement, le pontage du duodénum et de la partie proximale du jéjunum après un *bypass* gastrique, réduit la zone d'absorption intestinale du fer, qui est principalement absorbé dans le duodénum. Troisièmement, après la chirurgie, les villosités gastro-intestinales étant affectées, elles contribuent également à la réduction de la zone d'absorption intestinale du fer.

✓ Infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) :

H. pylori est une bactérie qui colonise la muqueuse gastrique. Cette infection microbienne est très répandue, affectant plus de 50 % des personnes dans le monde.

Les toxines d'*H. pylori* endommagent les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique et provoquent une gastrite chronique, en l'absence de traitement.

Une gastrite associée à *H. pylori* provoque une diminution de la sécrétion d'acide ascorbique dans le suc gastrique, qui est un puissant activateur de l'absorption du fer non hémérique.

H. pylori peut également diminuer la sécrétion d'acide chlorhydrique entraînant une hypochlorhydrie voire une achlorhydrie, ce qui diminue l'absorption du fer non hémérique.

De plus, bien que l'infection chronique soit généralement asymptomatique, elle peut prédisposer les personnes infectées aux ulcères gastriques et duodénaux, aux cancers gastriques et aux lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses. Ces lésions peuvent provoquer des saignements gastro-intestinaux chroniques, entraînant une carence martiale pouvant évoluer vers une anémie ferriprive.¹⁰⁰

✓ Médicaments :

L'acidité gastrique favorisant l'absorption intestinale du fer non hémérique, une carence martiale est souvent répertoriée parmi les effets indésirables potentiels des médicaments supprimeurs d'acide gastrique, à savoir : les inhibiteurs de la pompe à protons et les antihistaminiques de type 2.

❖ Inhibiteurs de la pompe à protons :

Les inhibiteurs de la pompe à protons restent le choix supérieur dans le monde entier dans le traitement antisécrétoire des troubles gastro-intestinaux supérieurs, notamment le reflux gastro-œsophagien, l'œsophagite érosive, la dyspepsie et l'ulcère gastroduodéal.

Les IPP sont les inhibiteurs les plus puissants de la sécrétion d'acide gastrique, avec le potentiel d'augmenter le pH intragastrique de plusieurs unités. C'est pourquoi les IPP peuvent modifier la biodisponibilité et l'absorption des vitamines et minéraux essentiels à la fois dans l'estomac et le duodénum. ¹⁰¹

L'absorption du fer non héminique étant nettement améliorée par l'acide gastrique, un traitement chronique par IPP entraînerait alors une malabsorption du fer cliniquement significative, en raison de l'hyposécrétion d'acide gastrique.

❖ Anti-histaminiques H2 (anti-H2) :

Les anti-H2 sont des médicaments antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2. Ils agissent au niveau des cellules pariétales de l'estomac, par blocage sélectif des récepteurs membranaires H2 à l'histamine, afin d'inhiber la sécrétion d'acide gastrique. ¹⁰²

Cette diminution d'acide gastrique contribue alors à une absorption intestinale plus faible du fer non héminique.

1.3) Pertes sanguines chroniques

Une carence martiale absolue survient très souvent en cas de pertes de sang chroniques. Lors d'une perte de sang aiguë, les réserves de fer dans l'organisme sont généralement suffisantes pour accélérer l'érythropoïèse et l'absorption ultérieure de fer est suffisante pour restaurer l'homéostasie martiale. La carence en fer ne se développe que sur des semaines ou des mois de pertes de sang chroniques ou récurrentes. Ces pertes sanguines peuvent être physiologiques, chez les femmes menstruées, ou pathologiques, principalement localisées au niveau du tractus gastro-intestinal.

En fonction de la situation géographique, la fréquence de l'étiologie peut différer. Par exemple, dans les pays en développement, les infections intestinales parasitaires sont les causes les plus fréquentes de pertes sanguines chroniques. Tandis que dans les pays plus développés, la perte de sang chronique est principalement observée chez les femmes présentant des menstruations abondantes, ou chez les hommes et les femmes ménopausées présentant une perte de sang chronique digestive.

1.3.1) Menstruations

La distribution des pertes de sang due aux menstruations ne se fait pas selon une loi normale. Si les variations intra-individuelles d'un mois à l'autre sont relativement faibles chez une même femme, les variations inter-individuelles sont par contre considérables. Une faible

proportion de femmes (environ 10%) a des pertes menstruelles particulièrement importantes, c'est-à-dire supérieures à un volume de 80 mL par mois, la médiane des menstruations se situant entre 25 et 30 mL par mois. Ces pertes menstruelles viennent s'ajouter aux pertes habituelles et peuvent ainsi être à l'origine d'une carence martiale, pouvant évoluer vers une anémie ferriprive.

1.3.2) Infections intestinales parasitaires

✓ Ankylostomiase

L'infestation par les ankylostomes concerne environ 450 millions de sujets dans le monde et est vraisemblablement la cause principale de saignement digestif. Elle est endémique dans tous les pays chauds et humides, climat favorable au développement des larves. La contamination par les larves se fait par voie transcutanée lors d'une marche pieds nus ou de tout contact de la peau avec le sol humide.

Les ankylostomes vivent dans la partie initiale de l'intestin grêle. Ils se fixent sur la muqueuse intestinale par leur capsule buccale et sucent le sang des vaisseaux sous-muqueux. La spoliation sanguine dépend du type de vers et de l'intensité du parasitisme, pouvant aller de quelques unités à plusieurs milliers. La perte de sang peut varier de 2 mL par jour chez des sujets faiblement infestés à 100 mL par jour chez ceux présentant une infestation massive. Au total la perte nette de fer, pour une charge de 1000 œufs par gramme de selles, est de l'ordre de 0,8 mg par jour. ¹⁰³

✓ Trichocéphalose

Le trichocéphale est largement répandu en Amérique latine, aux Antilles et en Afrique et touche surtout les enfants. La transmission de la parasitose se fait par consommation d'aliments ou d'eaux pollués. Les œufs consommés donnent naissance à des formes adultes dans l'intestin. Les pertes sanguines causées par ces parasites correspondent à environ 0,005 mL par jour, soit une perte de fer d'environ 0,1 mg par jour pour une charge parasitaire de 1000 œufs par gramme de selles. ¹⁰⁴

✓ Bilharziose

La bilharziose est particulièrement répandue en Afrique. Les femelles pondent leurs œufs dans les veines drainant le gros intestin. Les vers sont responsables de réactions inflammatoires chroniques à l'origine de polypes coliques et rectaux pouvant saigner. Les pertes en fer peuvent aller de 1 à 6 mg par jour plus ou moins. ¹⁰⁵

1.3.3) Patients dialysés

Au cours de l'insuffisance rénale chronique, en stade terminal, une dialyse (hémodialyse ou dialyse péritonéale) est nécessaire, afin d'assurer les fonctions d'épuration du sang, effectuées par les reins en temps normal.

Les pertes de sang survenant lors des dialyses vont épuiser les réserves de fer. Il est donc courant de constater une carence martiale chez les patients dialysés. De plus, une anémie est très fréquemment observée chez ces patients, pouvant être causée soit par carence en fer, soit par diminution de la production d'érythropoïétine. ¹⁰⁶

Une supplémentation par ASE est donc régulièrement prescrite chez les patients dialysés afin de compenser le déficit en érythropoïétine et maintenir un taux d'hémoglobine satisfaisant.

Les réserves en fer devront être évaluées systématiquement avant et pendant le traitement par ASE, principalement par dosage de la ferritine, mais aussi du fer sérique et de la transferrine, car la ferritine peut être faussement normale ou élevée chez l'insuffisant rénal.

¹⁰⁷

Enfin, la supplémentation en fer chez le sujet dialysé et traité par ASE est obligatoire pour atteindre ou conserver les valeurs cibles d'hémoglobinémie.

1.3.4) Médicaments ulcérogènes

L'hémorragie gastro-intestinale peut également résulter de l'utilisation de médicaments potentiellement ulcérogènes : le plus souvent il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et des corticostéroïdes, mais aussi des anticoagulants. ¹⁰⁸

Premièrement, l'administration d'AINS est connue pour son association avec des lésions gastro-intestinales supérieures et inférieures. Les AINS ont pour mode d'action l'inhibition des cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX 1 et 2), enzymes permettant la synthèse de prostaglandines gastro-duodénales. En temps normal, celles-ci stimulent la sécrétion de mucus protecteur des parois gastriques et diminuent la production d'acide chlorhydrique par l'estomac. Donc, en leur absence, le risque d'apparition d'ulcères gastro-duodénaux est bien plus important. De plus, l'inhibition de COX 1 et 2 bloque la synthèse de thromboxane A₂, puissant activateur plaquettaire, ce qui contribue à inhiber l'agrégation plaquettaire donc augmenter le risque de saignements gastro-intestinaux. ¹⁰⁹

Ainsi, en inhibant la synthèse de prostaglandines et de thromboxane A₂, les AINS potentialisent le risque de saignements digestifs.

Ensuite, concernant la muqueuse gastroduodénale, les corticoïdes sont peu ulcérogènes en eux-mêmes, notamment à faible dose, en revanche, ils potentialisent le pouvoir ulcérogène des AINS. ¹¹⁰

Enfin, les anticoagulants ayant pour mode d'action l'inhibition de la coagulation, ils présentent un risque important d'hémorragies, notamment digestives.

1.3.5) Sportifs

Jusqu'à présent, le principal mécanisme par lequel le sport entraîne une augmentation de la perte en fer s'expliquait par une micro-ischémie intestinale lors d'un entraînement excessif. ¹¹¹

L'ischémie intestinale provient du fait que l'organisme est programmé pour préserver les organes essentiels à la réaction de stress : le cœur, le cerveau et les muscles squelettiques. En cas de pénurie énergétique, comme lors d'un exercice long ou intense, les vaisseaux intestinaux se contractent pour limiter l'irrigation intestinale et favoriser l'irrigation des organes vitaux, c'est l'ischémie intestinale. Dans ce cas, toutes les fonctions intestinales sont réduites. Une micro-ischémie intestinale peut donc être responsable de douleurs abdominales, diarrhées, vomissements et parfois d'hémorragies intestinales.

Les pertes par sudation excessive ¹¹² et les pertes sanguines éventuelles dans les voies urinaires ¹¹³ ne sont en termes absolus pas pertinentes.

1.3.6) Hémolyse intravasculaire

D'autres causes rares de saignements chroniques peuvent inclure une hémolyse intravasculaire (aigue ou chronique), entraînant des saignements urinaires ou d'autres sources systémiques de saignements chroniques. L'hémolyse intravasculaire correspond à une destruction prématurée et importante des globules rouges dans le système vasculaire, conduisant à une hémoglobinémie et une hémoglobinurie. Donc, en cas d'hémolyse intravasculaire chronique, si le fer n'est pas correctement récupéré après le catabolisme de l'hémoglobine, il est très fréquent de retrouver une carence martiale, ainsi qu'une anémie ferriprive. ¹¹⁴

1.3.7) Saignements digestifs

Dans les pays développés, chez les hommes et les femmes ménopausées, la carence martiale est généralement causée par des hémorragies gastro-intestinales. Ces saignements peuvent survenir dans divers cas : ulcères gastro-duodénaux, rupture de varices œsophagiennes, polypes et tumeurs digestives, maladie hépatique chronique, hernie hiatale, etc. ^{115 116}

1.3.8) Autres types de saignements chroniques

Les épistaxis (saignements de nez) à répétition, en particulier dans le cas de la maladie de Rendu-Osler (présence de télangiectasies cutanéomuqueuses hémorragiques), peuvent aussi être responsables de déficit en fer.¹¹⁷

Rarement, d'autres saignements chroniques peuvent être en cause : pulmonaires (hémosidérose), urinaires (hématurie chronique).

2) Etiologies de la carence martiale fonctionnelle

Une carence fonctionnelle en fer peut être retrouvée dans deux types de situations : lorsque le fer est à peine mobilisé des réserves, comme dans les inflammations ou infections chroniques, ou lorsque l'érythropoïèse stimulée par l'érythropoïétine exogène ou endogène est trop importante et provoque une disproportion aiguë entre besoins et réserves de fer.

2.1) Pathologies associées à un syndrome inflammatoire

Certaines **pathologies inflammatoires chroniques** sont à risque de développer une carence martiale fonctionnelle. Le mécanisme d'action responsable d'une carence en fer est le même pour toutes ces pathologies.

En situation inflammatoire, les concentrations plasmatiques de fer diminuent, cette réponse est appelée « **hypoferrémie d'inflammation** ». Le mécanisme de l'hypoferrémie de l'inflammation commence par l'activation du système inflammatoire, se traduisant par la production de médiateurs de l'inflammation, tels que certaines cytokines pro-inflammatoires, dont l'interleukine 6 (IL-6) principalement, responsable des altérations du métabolisme du fer.¹¹⁸ L'IL-6 agit au niveau du foie en stimulant la production d'hepcidine. Cette dernière viendra ensuite se lier à la ferroportine, exportateur de fer basolatéral, diminuant ainsi le flux de fer dans le liquide extracellulaire à partir de toutes ses sources. Ainsi, sous l'influence de concentrations accrues d'hepcidine, le fer recyclé est retenu dans les macrophages du foie et de la rate, et l'absorption du fer est diminuée.¹¹⁹ (Figure 15).

Une carence martiale est donc fréquemment retrouvée chez des pathologies inflammatoires chroniques comme : l'insuffisance rénale chronique, l'insuffisance cardiaque chronique, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn), cancers, infections ou certaines maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus).

Dans le cas de l'insuffisance rénale chronique (IRC), le déficit fonctionnel en fer est attribuable à une augmentation des taux circulants d'hepcidine due à une altération de l'excrétion urinaire.

L'hepcidine étant un petit peptide hormonal, il est filtré et dégradé par le rein.¹²⁰

Les taux d'hepcidine se retrouvent augmentés dans l'IRC, mais sont négativement corrélés par le débit de filtration glomérulaire, très diminué.¹²¹

C'est pourquoi, une carence martiale est fréquemment observée chez les patients souffrant d'IRC, d'autant plus chez les patients dialysés, en raison de l'augmentation des pertes en fer, qui viennent s'ajouter à cette absorption réduite du fer.

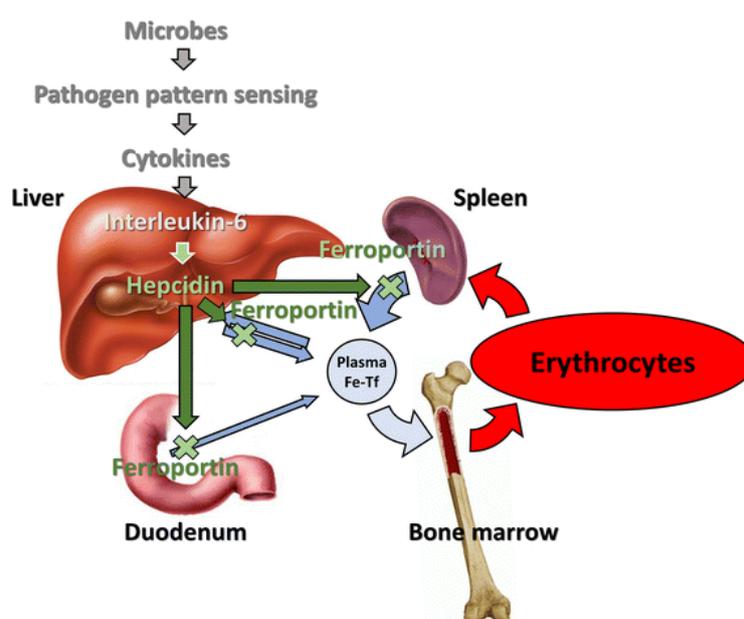


Figure 15 : Le mécanisme de l'hypoferrémie de l'inflammation.¹⁵

Les régulateurs inflammatoires généraux sont représentés en gris, la voie de régulation du fer en vert, les flux de fer en bleu et l'érythropoïèse et les érythrocytes en rouge.

Dans le cas d'une inflammation ou d'une infection, il y a production de cytokines pro-inflammatoires dont l'IL-6, qui stimule la production d'hepcidine. Cette dernière bloque la ferroportine, empêchant la libération du fer et entraînant une hypoferrémie.

2.2) Erythropoïèse restreinte en fer

Une carence martiale fonctionnelle en fer peut également être retrouvée dans des situations d'augmentation d'érythropoïèse, notamment pour corriger une anémie. L'érythropoïèse peut être stimulée de deux façons : soit de manière endogène, par l'érythropoïétine qui viendra stimuler la moelle osseuse afin de produire davantage d'érythrocytes ; soit de manière exogène, par des ASE. Les patients traités par ASE sont généralement atteints d'une anémie associée à une insuffisance rénale chronique.

La synthèse d'érythrocytes se trouve alors fortement augmentée, créant un déséquilibre entre les besoins croissants en fer de la moelle érythroïde stimulée et la disponibilité en fer.

Une carence fonctionnelle en fer est donc fréquemment observée lors d'une stimulation importante de l'érythropoïèse.

Les étiologies d'une carence martiale, absolue ou fonctionnelle, sont donc nombreuses. Il est important qu'elles soient explorées en profondeur pour être traitées au mieux par la suite. Comme dit précédemment, le fer étant vital pour toute vie cellulaire, il est compréhensible qu'un état de carence en fer engendre des conséquences néfastes sur la santé. C'est pourquoi, il est impératif de la prendre en charge par une supplémentation orale ou intraveineuse de fer.

PARTIE 3 :

**CONSEQUENCES ET PRISE EN CHARGE DE
LA CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE**

I) CONSEQUENCES DE LA CARENCE EN FER SANS ANEMIE SUR LA SANTE

La carence en fer sans anémie semble être une condition très courante qui reste souvent non diagnostiquée. Les symptômes comme la fatigue, la faiblesse généralisée ou la baisse de concentration sont généralement attribués à l'anémie ferriprive. Il existe aujourd'hui des preuves cliniques selon lesquelles ces symptômes peuvent également provenir d'une carence martiale sans anémie.

Des études cliniques contrôlées ont mis en évidence un lien possible entre la carence en fer sans anémie et des capacités physiques réduites, une fonction cognitive diminuée, un retentissement sur la grossesse et le développement du fœtus, l'aggravation d'une insuffisance cardiaque, le syndrome des jambes sans repos, la diminution de la fonction immunitaire et de la synthèse des hormones thyroïdiennes, des lésions des ongles, une perte de cheveux ou encore une fatigue.

1) **Retentissement sur la capacité physique à l'effort**

La carence martiale, quelle que soit son étiologie, représente une importante menace pour l'oxydation tissulaire, d'où la souffrance possible de certains organes exigeants en oxygène notamment le cœur et le cerveau. Il en résulte une diminution de l'aptitude à effectuer des tâches consommatrices d'énergie. L'incapacité physique survient lorsque la demande en oxygène des tissus ne peut être satisfaite. Le taux critique d'hémoglobine (c'est-à-dire le taux qui impose une limitation de l'activité physique et du travail produit) varie selon l'importance de l'effort physique exigé et de l'existence éventuelle d'autres facteurs limitatifs. Même de faibles taux d'hémoglobine peuvent provoquer une diminution de la prestation fournie pour une charge de travail standard.¹²²

Ce phénomène a été démontré par Eblom et coll.¹²³ qui ont testé sur un groupe d'étudiants la réponse physique à un exercice imposé avant et après extraction de 800 mL ou 1200 mL de sang sur une période de 8 jours. Deux jours après l'extraction de sang, le temps maximum de capacité à courir sur un tapis roulant était diminué de 30% par rapport à l'exercice initial réalisé avant l'extraction dans les mêmes conditions d'expérience. La consommation d'oxygène était réduite de 13% chez ceux ayant eu un prélèvement de 800 mL de sang et 18% chez ceux prélevés de 1200 mL de sang.

La carence en fer diminue donc l'aptitude à effectuer des tâches consommatrices d'énergie, comme l'activité physique, en limitant le transport d'oxygène jusqu'aux tissus.¹²⁴

En outre, il a été décrit une nette amélioration des performances à l'effort, après supplémentation en fer, chez des femmes et des hommes carencés en fer mais non anémiques : l'amélioration des performances variait de 4 à 12% sans que soit observée une augmentation significative des taux d'hémoglobine. ¹²⁵

2) Retentissement sur les performances intellectuelles et le comportement

Une association entre la carence en fer et le développement psychomoteur chez les nourrissons et les enfants a été abordée dans un certain nombre d'études cliniques.

De nombreux symptômes, apathie, irritabilité, diminution d'attention, incapacité à se concentrer, ont été décrits dans le tableau clinique de la carence en fer avec ou sans anémie.

Mais ces manifestations sont difficiles à interpréter du fait de leur caractère subjectif.

La relation causale entre la carence martiale sans anémie et les effets indésirables sur les fonctions psychomotrices et mentales n'a donc pas clairement été établie. ¹²⁶

Oski et coll. ont étudié à l'aide d'une échelle de développement, l'échelle de Bayley, les performances intellectuelles et le comportement avant et après supplémentation par du fer injectable (*versus* du placebo) chez des enfants âgés de 9 à 13 mois présentant une carence en fer sans anémie. ¹²⁷ L'échelle de Bayley évalue le développement des enfants de moins de 4 ans par un questionnaire, dans cinq domaines : cognitif, langage, moteur, socio-émotionnel et adaptatif. Elle comprend un score moteur exprimé en points. Le test de Bayley fut réalisé avant une injection intramusculaire de fer et une semaine après cette injection, chez des enfants carencés en fer mais non anémiques. L'augmentation du score fut de 7 points chez les 10 enfants ne présentant aucune évidence biologique de carence martiale, et de 21 points chez les 15 enfants présentant des signes biologiques de carence en fer. Ces données sont en faveur de l'existence d'altérations mentales précoces, mais rapidement réversibles, chez les enfants « modérément » carencés en fer.

Par ailleurs, d'après l'étude de Konofal et coll., une carence en fer affecterait le développement du système nerveux central chez les enfants, en entraînant des troubles de l'attention, de l'apprentissage et des problèmes d'hyperactivité. ¹²⁸ Le mécanisme mis en cause serait une insuffisance dopaminergique. Le fer étant impliqué dans la synthèse de la dopamine, une diminution des stocks en fer cérébraux entraînerait selon le Dr E. Konofal, une perturbation de la neurotransmission dopaminergique à l'origine de ces symptômes.

3) Retentissement sur la grossesse et le développement du fœtus

Les besoins en fer pendant la grossesse augmentent considérablement, à mesure que le volume sanguin de la mère augmente et que le fœtus grandit et se développe. Ainsi, la grossesse est une condition de carence en fer imminente ou existante, associée à des issues défavorables de la grossesse, notamment un faible poids à la naissance, la prématurité ou encore un retard de croissance intra-utérin.

Rozkowski et coll. ont comparé 486 enfants nés de mères déficientes en fer mais non anémiques, à 1862 enfants nés de mères non anémiques.¹²⁹ Il a été observé dans le groupe des enfants nés de mères déficientes en fer 5,8 fois plus de petits poids à la naissance, 5,3 fois plus de petites tailles et 2,8 fois plus de malformations congénitales. Des anomalies placentaires (troubles circulatoires, inflammations, infiltrations, nécroses) ont été observées chez 37 % des femmes déficientes en fer.

Lors d'une légère carence en fer chez la mère, le fer est prioritaire pour le fœtus. Cependant, au cours d'une carence en fer modérée et sévère, l'ensemble de l'unité materno-placentaire-fœtale devient carencé en fer, avec des conséquences importantes à court et à long terme pour le fœtus.

Le risque immédiat est le développement du cerveau du fœtus. Un faible apport maternel en fer au troisième trimestre entraîne une altération de la structure cérébrale néonatale, y compris un traitement de la mémoire de reconnaissance compromis.¹³⁰ La mémoire de reconnaissance est en grande partie médiée par l'hippocampe, structure hautement métabolique, qui se développe rapidement au cours de la période fœtale tardive et néonatale précoce, la rendant plus vulnérable au manque de fer, qui soutient le métabolisme énergétique.¹³¹

L'autre risque principal concerne le développement cérébral à long terme. La carence en fer fœtale/néonatale est associée à un dysfonctionnement neurocognitif à long terme malgré une réplétion spontanée des réserves de fer à l'âge de 9 mois.¹³²

4) Aggravation d'une insuffisance cardiaque

Une carence en fer entraînerait également une aggravation du statut fonctionnel des patients souffrant d'insuffisance cardiaque, indépendamment de l'existence de toute anémie.

Le fer joue un rôle majeur dans le transport de l'oxygène en tant que réservoir d'oxygène, composant de l'hémoglobine, de la myoglobine, ou encore constituant des enzymes de la chaîne respiratoire.

Compte tenu de la forte demande énergétique du cœur, une carence en fer peut donc entraîner des modifications structurelles et fonctionnelles du myocarde et aggraver une insuffisance cardiaque.¹³³

Selon Blayney et coll., la carence en fer provoquerait des modifications métaboliques au niveau du myocarde, notamment une diminution des enzymes de la chaîne respiratoire mitochondriale comme la nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) déshydrogénase et la déshydrogénase succinique. Ces enzymes contiennent du fer non héminique, donc une carence en fer entraîne une diminution de l'activité de ces enzymes nécessaires au transport de l'oxygène.¹³⁴

Une carence martiale peut donc aggraver une insuffisance cardiaque par défaillance de la respiration mitochondriale.

5) Syndrome des jambes sans repos

Récemment, il a été démontré que la carence martiale sans anémie pourrait jouer un rôle dans le syndrome des jambes sans repos, pathologie neurologique fréquente, entraînant des troubles sensitifs des membres inférieurs (crampes, fourmillements) majoritairement le soir ou la nuit. Le mécanisme à l'origine de ce syndrome serait un déséquilibre de la production d'un neurotransmetteur essentiel : la dopamine.

Il a été suggéré que les patients souffrant de ce syndrome, ont des taux de ferritine dans le liquide céphalo-rachidien significativement inférieurs à la normale ; bien que les taux sériques de ferritine et de transferrine puissent être normaux, suggérant une étiologie centrale de la maladie.¹³⁵

Par ailleurs, on suppose que la carence en fer pourrait réduire l'activité de la tyrosine hydroxylase, enzyme dépendante du fer et nécessaire à la synthèse de la dopamine, donc contribuer à l'apparition du syndrome des jambes sans repos.¹³⁶

Un traitement de ce syndrome par du fer est toujours à l'étude.

6) Diminution de la fonction immunitaire

Le fer est requis par l'hôte pour développer une réponse immunitaire efficace. En effet, les données expérimentales et cliniques suggèrent qu'il existe un risque accru d'infection lors

d'une carence en fer. Toutefois, il faut rester prudent dans l'interprétation de nombreuses études, où des problèmes de pauvreté, malnutrition généralisée et carences en multi-micronutriments sont souvent présents.

Le fer est essentiel pour une différenciation et une croissance cellulaire appropriée. De plus, le fer est un composant majeur des enzymes générant du peroxyde et des enzymes générant du protoxyde d'azote, qui sont essentiels au bon fonctionnement enzymatique des cellules immunitaires. De plus, la synthèse d'ADN, initiée par une enzyme contenant du fer, la ribonucléotide réductase, est un facteur limitant la vitesse de réplication cellulaire et peut être limitée par une carence en fer. ¹³⁷

En outre, Chandra en 1973 ¹³⁸, a montré que chez l'enfant en carence martiale, il y a une diminution de la fonction des neutrophiles : leur capacité à tuer les bactéries intracellulaires est diminuée, ce qui explique leurs infections répétées. Quant à Sagone et coll.¹³⁹, ils attribuent la diminution à tuer les bactéries à un déficit de l'activité de la myéloperoxydase, enzyme contenant du fer, qui produit des intermédiaires réactifs de l'oxygène responsables de la destruction intracellulaire des agents pathogènes.

Enfin, il semblerait qu'il y ait également une réduction de la production d'interleukine 2 par les lymphocytes activés chez des sujets carencés en fer. ¹⁴⁰ La libération d'interleukine 2 est fondamentale pour la communication entre les sous-ensembles de lymphocytes et les cellules tueuses naturelles.

7) Diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes

La carence en fer altère le métabolisme thyroïdien. En effet, elle réduit la production des hormones thyroïdiennes en diminuant l'activité de la thyroperoxydase (TPO), enzyme hémique responsable de la production d'hormones thyroïdiennes, qui ne devient active à la surface apicale des thyrocytes qu'après avoir lié l'hème.

Les preuves de la dépendance de la fonction thyroïdienne sur le statut en fer proviennent d'études animales et humaines. Chez des rongeurs, carencés en fer, avec ou sans anémie, une diminution des concentrations sériques des hormones thyroïdiennes T3 et T4 a pu être constatée. ¹⁴¹ Une étude a également été effectuée chez des femmes américaines souffrant de carence martiale, les taux sériques des hormones thyroïdiennes T3 et T4 étaient significativement inférieurs à ceux des témoins ayant un apport suffisant en fer. ¹⁴¹

Il est donc important de reconnaître que de faibles réserves de fer peuvent contribuer à la persistance des symptômes chez les patients traités pour hypothyroïdie chez 5 à 10 % d'entre eux, malgré un traitement par lévothyroxine. ¹⁴² Un exemple est fourni par une petite étude menée auprès de vingt-cinq femmes finlandaises présentant des symptômes persistants d'hypothyroïdie, malgré un traitement par lévothyroxine approprié, qui sont devenues asymptomatiques lorsqu'elles ont été traitées par une supplémentation orale de fer pendant 6 à 12 mois. ¹⁴³ Aucune des femmes n'avait d'anémie ou d'indices érythrocytaires en dehors de la plage de référence, bien que toutes aient eu une ferritine sérique < 60 µg/l. La restauration d'une ferritine sérique supérieure à 100 µg/l a amélioré les symptômes chez les deux tiers des femmes.

8) Lésions des ongles

La carence martiale est à l'origine d'une dystrophie des tissus épithéliaux, se manifestant notamment par une altération des ongles, qui est peut-être le trouble trophique le plus caractéristique de la carence en fer chronique.

Kaznelson et coll. en 1929¹⁴⁴, furent les premiers à décrire sous le nom de « koïlonychie » une incurvation des ongles en sens inverse, le bord libre et les bords latéraux étant relevés si bien qu'ils forment comme une petite cuillère (*Figure 16*).

Non seulement la forme de l'ongle est modifiée, mais sa matière est aussi altérée : il est mou, friable, et n'a plus son éclat habituel. De plus, il existe presque toujours une exagération de la fine striation longitudinale.

Waldenström en 1938¹⁴⁵, a montré que cette altération de l'ongle qui ne s'améliore par aucun traitement local, guérit grâce à un traitement par le fer.



Figure 16 : Koïlonychie. ¹⁶

9) Perte de cheveux

La carence en fer est fréquente chez les femmes souffrant de perte de cheveux.¹⁴⁶

En 1970, Fielding a quantifié ce phénomène.¹⁴⁷ Il a demandé à des femmes perdant leurs cheveux, de se laver la chevelure une fois par semaine, de manière standardisée. Elles recueillaient les cheveux perdus, les séchaient et les pesaient. Grâce à un traitement par le fer, Fielding vit la quantité de cheveux perdus chaque semaine diminuer considérablement, puisqu'en 16 semaines, elle passa d'environ 140 mg à environ 25 mg. L'amélioration ne se dessinait qu'après 6 semaines de traitement environ, mais était ensuite très rapide.

Néanmoins, l'association chute de cheveux et faible taux de ferritine sérique reste débattue depuis de nombreuses années. Presque toutes les études se sont adressées exclusivement aux femmes et se sont concentrées sur la perte de cheveux non cicatricielle (lorsque la pousse des cheveux est inhibée sans qu'il y ait la moindre lésion du cuir chevelu). Actuellement, une discussion est en cours pour savoir si de faibles taux de ferritine sérique devraient être désignés comme une carence nutritionnelle déclenchant la perte de cheveux.

¹⁴⁸

10) Fatigue

La fatigue est un symptôme relativement fréquent dans la population générale.

Plusieurs études ont montré l'effet bénéfique d'une supplémentation en fer sur l'amélioration de ce symptôme chez des femmes carencées en fer, sans anémie.

L'étude de Verdon et coll.¹⁴⁹ a étudié le bénéfice apporté par une supplémentation orale de fer chez des femmes non anémiques, présentant une fatigue inexplicquée et une ferritine < 50 µg/L. Après un mois de traitement, environ 29% des femmes qui recevaient un traitement de fer par voie orale ont relevé une diminution sensible de la fatigue, contre 13% dans le groupe placebo.

Ils ont constaté que la carence en fer peut être une cause de fatigue sous-estimée chez les femmes en âge de procréer. Ainsi, il est important d'identifier une carence en fer sans anémie comme cause potentielle de fatigue. Cela peut éviter l'attribution inappropriée de symptômes à des causes émotionnelles ou à des facteurs de stress de la vie. L'instauration précoce d'un traitement par le fer peut également améliorer la qualité de vie.

II) PRISE EN CHARGE DE LA CARENCE MARTIALE SANS ANEMIE

Le traitement de la carence en fer doit répondre à deux impératifs : découvrir et traiter la cause de la déplétion en fer ; puis choisir le traitement le plus adapté.

Le choix du composé de fer et la voie d'administration dépendent largement de la présence d'anémie, de la réversibilité de la cause sous-jacente, de l'état clinique (âge, sexe, apparition ancienne ou récente) et, dans certains cas, des préférences du patient.

1) **Traitement étiologique**

Le diagnostic étiologique est essentiel chez les patients carencés en fer car il permet le traitement de la cause sous-jacente. Ceci suppose un examen clinique complet après un interrogatoire minutieux. Par exemple, s'il s'agit d'une insuffisance d'apports, il conviendra de donner des conseils diététiques et de recommander la consommation d'aliments riches en fer héminique (viande rouge, etc.). Il peut également s'agir d'instaurer un traitement par inhibiteur de la pompe à protons en cas d'ulcère, gastrite ou œsophagite ; l'éradication d'*Helicobacter pylori* ; un régime alimentaire sans gluten en cas de maladie cœliaque ; une résection tumorale ou de polypes ; etc.¹⁵⁰

Le traitement d'une cause sous-jacente devrait empêcher une perte supplémentaire de fer, toutefois les patients doivent toujours recevoir une supplémentation en fer afin de corriger la carence martiale et reconstituer les réserves corporelles de fer.

2) **Supplémentation en fer par voie orale**

La prise en charge thérapeutique des patients atteints d'une carence martiale repose en première intention sur une supplémentation en fer par voie orale sous forme de **sels ferreux**, mieux absorbés que les sels ferriques.

Pour rappel, un traitement martial ne doit intervenir que lorsque le diagnostic est confirmé (après la réalisation d'un bilan martial) et que toutes les causes potentielles ont été investiguées et traitées.

2.1) Indications thérapeutiques de la supplémentation en fer par voie orale

D'après les informations du dictionnaire Vidal, les principales indications d'une supplémentation en fer par voie orale sont : le traitement préventif de la carence martiale de la femme enceinte, du nourrisson prématuré, jumeau ou né de mère carencée quand un apport alimentaire en fer suffisant ne peut être assuré ; et le traitement curatif de la carence

martiale avec ou sans anémie chez l'adulte (y compris la femme enceinte), l'adolescent, l'enfant et le nourrisson de plus de 1 mois.

La voie orale peut également être utilisée chez les patients présentant une carence martiale fonctionnelle, notamment dans l'IRC et les MICI.

Cependant, dans de telles conditions, ainsi que dans de nombreuses autres où une inflammation chronique est présente, une rétroaction négative de l'hepcidine sur la ferroportine bloque l'absorption du fer par le tube digestif et la libération de fer par les macrophages.¹⁵¹ L'hepcidine a été décrite comme un marqueur utile pour prédire l'efficacité et l'innocuité de la supplémentation orale en fer.

De plus, la voie orale est souvent mal tolérée, avec une malabsorption orale du fer rapportée dans plus de 90 % des cas.

Ainsi, les patients atteints de maladies inflammatoires, où les taux d'hepcidine sont très augmentés en raison de l'inflammation, ne répondent pas ou seulement partiellement, à la supplémentation orale en fer.

2.2) Spécialités pharmaceutiques de fer oral disponibles en France

En France, il existe plusieurs spécialités pharmaceutiques à base de fer (*Tableau 3*), qui diffèrent entre elles par : le type de sel et la quantité de fer qu'elles contiennent (ascorbate ferreux, fumarate ferreux, férédétate de sodium et sulfate ferreux heptahydraté), leurs formes galéniques (gélule, sirop ou comprimé pelliculé) et l'adjonction pour certaines de vitamine B9 ou de vitamine C.

Tableau 3 : Spécialités de fer oral commercialisées en France. ¹⁷

Sels de fer	Spécialités pharmaceutiques	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Teneur en fer élémentaire	Molécules associées
Ascorbate ferreux	ASCOFER®	Gélule (rouge brique et noire)	Flacon de 30 gélules	33 mg	
Fumarate ferreux	FUMAFER®	Comprimé pelliculé (brun)	Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées. Boîte de 50.	66 mg	
Férédate de sodium	FERROSTRANE®	Sirap à 0,68% (ambré)	Flacon de 125 mL	34 mg / c à c	
Gluconate ferreux	TOT'HEMA®	Solution buvable : ampoules de 10 mL.	Boîte de 20 ampoules	50 mg / ampoule	Gluconate de manganèse 1,33 mg Gluconate de cuivre 0,70 mg
Succinate ferreux	INOFER®	Comprimé pelliculé (blanc)	Boîtes de 25 et de 100, sous plaquettes thermoformées	32,5 mg	Acide succinique 100 mg
Sulfate ferreux	TARDYFERON®	Comprimé enrobé (rose)	Boîte de 30, sous-plaquettes thermoformées	80 mg	Acide ascorbique 30 mg
	TARDYFERON B9®	Comprimé pelliculé	Boîte de 30, sous-plaquettes thermoformées	50 mg	Acide ascorbique 30 mg Acide folique (vit B9) 350 µg
	TIMOFEROL®	Gélule (blanche et verte)	Boîte de 30, sous-plaquettes thermoformées	50 mg	Acide ascorbique 30 mg
	FERO-GRAD®	Comprimé enrobé (jaune)	Boîte de 30, sous-plaquettes thermoformées	105 mg	Acide ascorbique 500 mg
Sulfate ferreux heptahydraté	FER AP-HP®	Gélule (blanche)	Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées	0,50 mg	

2.2.1) Spécialités à base de fer seul

Concernant les spécialités pharmaceutiques de supplémentation orale à base de fer seul, le sulfate et le fumarate ferreux restent les traitements les plus couramment utilisés.

Ces spécialités pharmaceutiques varient par leur teneur en fer élémentaire (pur). Par exemple, 100 mg de fumarate de fer contiennent 33 mg de fer élémentaire, alors que 100 mg d'ascorbate ferreux contiennent environ 14 mg de fer élémentaire, etc.

Il est donc important de préciser qu'il s'agit de la quantité de fer élémentaire dans une spécialité qui doit être prise en compte, et non la quantité de sels de fer.

Les spécialités de supplémentation orale en fer peuvent contenir uniquement des sels de fer, ou bien des sels de fer associés à d'autres molécules.

La posologie sera donc différente d'une spécialité à une autre, en fonction de la quantité de fer contenue dans cette dernière.

Ces spécialités sont toutes remboursables, sauf le sulfate ferreux heptahydraté FER AP-HP®.

Elles sont toutes utilisables chez l'adulte, la femme enceinte et l'enfant de plus de 30kg, sauf le FER AP-HP®, uniquement utilisé chez le nouveau-né de moins de 5kg.

- ✓ Cas particulier du FER AP-HP® 0,5 mg

Il s'agit d'un faible dosage de fer, le seul adapté aux nouveau-nés de moins de 5 kg. ¹⁵²

Il est indiqué dans le traitement préventif de la carence martiale du nouveau-né prématuré, hypotrophique, ou anémique, et dans le traitement préventif de la carence martiale du nourrisson né eutrophique à terme, sans anémie néonatale, et allaité au sein au-delà de 4 à 6 mois, ou allaité artificiellement avec un lait insuffisamment enrichi en fer.

Cette spécialité pharmaceutique est uniquement disponible à l'hôpital et a le statut de préparation hospitalière.

- ✓ Cas particulier du FERROSTRANE® 0,68 %

La particularité de la spécialité FERROSTRANE® est qu'elle peut être utilisée chez le nourrisson à partir de 1 mois (faisant plus de 5 kg) et l'enfant de moins de 30 kg. En effet, étant sous la forme sirop, il est possible d'adapter la dose (*Figure 17*).

Elle est indiquée dans le traitement préventif et curatif de la carence martiale chez le nourrisson de plus de 1 mois, l'enfant, l'adolescent, l'adulte et la femme enceinte.

C'est la seule spécialité de supplémentation orale en fer qui est sur prescription médicale.



Figure 17 : Ferrostrane 0,68 % (sirop).¹⁸

2.2.2) Spécialités à base de fer associé à d'autres molécules

Il existe également des spécialités pharmaceutiques où le fer est associé à certaines molécules : acide ascorbique (vitamine C), acide folique (vitamine B9), acide succinique, gluconate de manganèse ou gluconate de cuivre.

- ✓ Association à l'acide ascorbique (vitamine C)

L'acide ascorbique est ajouté aux spécialités de fer sous forme de sulfate ferreux, il permet grâce à son pouvoir réducteur, de favoriser la formation d'ions ferreux dans le tube digestif, donc de **faciliter l'absorption du fer**.¹⁵³

L'acide ascorbique est présent dans les spécialités suivantes : TARDYFERON[®], TARDYFERON B9[®], TIMOFEROL[®] et FERO-GRAD[®] (Figure 18). De plus, en raison de l'effet légèrement stimulant de l'acide ascorbique, il est préférable de prendre ces spécialités le matin et non en fin de journée.



Figure 18 : Tardyferon 80 mg (comprimé enrobé)¹⁹, Fero-Grad vitamine C 500 mg (comprimé enrobé)²⁰, Timoférol (gélule)²¹.

- ✓ Association à l'acide folique (vitamine B9)

L'acide folique est présent uniquement dans le TARDYFERON B9[®] (Figure 19), contenant également de l'acide ascorbique et du fer sous forme de sulfate ferreux.

Conformément à son indication, le TARDYFERON B9[®] ne peut être proposé que pour prévenir une carence à la fois en fer et en acide folique de la **femme enceinte**, quand un apport alimentaire suffisant ne peut être assuré.¹⁵⁴

Les indications d'une supplémentation en acide folique chez la femme enceinte se limitent à la prévention des anomalies de fermetures du tube neural ou au traitement de la carence en folates.



Figure 19 : Tardyferon B9 (comprimé pelliculé)²².

- ✓ Association à l'acide succinique

L'acide succinique est uniquement présent dans l'INOFER® (Figure 20), composé de succinate ferreux. L'ajout d'acide succinique permet d'améliorer l'absorption du fer. ¹⁵⁵

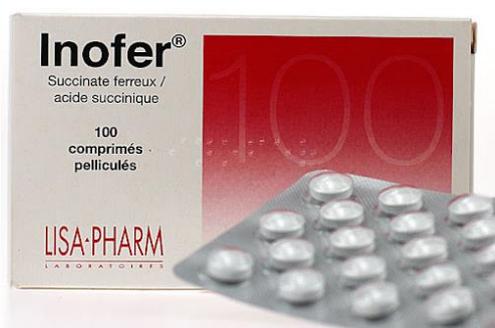


Figure 20 : Inofer (comprimé pelliculé)²³.

- ✓ Gluconate de manganèse et gluconate de cuivre

TOT'HEMA® (Figure 21) est une spécialité de fer à base de gluconate ferreux, auquel deux molécules ont été ajoutées : le gluconate de manganèse et le gluconate de cuivre.

TOT'HEMA® est une spécialité sous forme de solution buvable en ampoules. Le contenu des ampoules doit être dilué dans de l'eau (sucrée ou non), ou toute autre boisson non alcoolisée.

Grâce à sa forme galénique, il est possible d'utiliser cette spécialité dans le traitement préventif et curatif de la carence martiale chez le nourrisson à partir de 1 mois et l'enfant.

Il a été observé que lors d'une exposition au manganèse, une augmentation significative de l'expression de l'ARNm du récepteur de la transferrine était constatée, entraînant une meilleure absorption du fer. ¹⁵⁶

Quant au cuivre, sa présence dans les entérocytes peut influencer positivement le transport du fer, tandis que sa présence dans le foie peut améliorer la biosynthèse d'une ferroxidase circulante, la céruloplasmine, qui potentialise la libération de fer des réserves. ¹⁵⁷

L'adjonction de gluconate de manganèse et de gluconate de cuivre au gluconate ferreux, permet d'améliorer l'absorption du fer.



Figure 21 : Tot'héma (ampoule)²⁴.

2.3) Avantages de la voie orale pour la supplémentation en fer

Le traitement de fer par voie orale a pour avantages d'être facilement disponible, sûr et peu coûteux (entre 2 et 4 euros la boîte), en particulier pour les pays à faibles ressources.

De plus, le fer oral évite la nécessité d'un accès veineux et d'une surveillance de la perfusion, et élimine le risque de réactions liées à la perfusion.

2.4) Inconvénients de la voie orale pour la supplémentation en fer

Bien que le fer soit considéré comme suffisamment sûr pour être disponible en vente libre, son utilisation est associée à de nombreux problèmes : troubles digestifs, altérations de la composition du microbiote intestinal, exacerbations aiguës de l'infection au paludisme, ou encore diminution de l'absorption digestive de certains médicaments.

2.4.1) Troubles digestifs

L'événement indésirable majeur d'une supplémentation en fer par voie orale est l'intolérance digestive : nausées, vomissements, diarrhées ou constipation, douleurs abdominales, flatulences, selles noires. ¹⁵⁸ Ces effets secondaires gastro-intestinaux surviennent fréquemment, dus à l'exposition au fer non absorbé, et en particulier lorsque le fer est pris à jeun. Le fer ayant des propriétés oxydantes sur la muqueuse gastro-intestinale, cela explique pourquoi il peut être à l'origine de tels troubles digestifs.

Ces effets indésirables concernent jusqu'à 70% des patients et sont responsables d'une très mauvaise observance. Pour cette raison, peu de patients adhèrent pleinement à la dose prescrite pendant toute la durée du traitement qui devrait durer de 3 à 6 mois, afin de reconstituer les réserves de fer et normaliser les taux de ferritine. Elle peut parfois être prolongée chez certains patients si les réserves en fer ne sont pas restaurées.

2.4.2) Altérations de la composition du microbiote intestinal

Les autres effets indésirables du fer non absorbé comprennent des altérations de la composition du microbiote intestinal.

Le microbiote intestinal désigne l'ensemble des microorganismes présents au sein de l'intestin (bactéries, levures, champignons, virus, etc.). Il inclut des microorganismes endogènes, résidents permanents de l'intestin, et des microorganismes de passage provenant de l'alimentation, de la bouche, du nez, du rhinopharynx, et des voies aériennes.

Le fer est essentiel à la croissance et à la virulence de nombreuses entérobactéries pathogènes, alors que les bactéries barrières bénéfiques, telles que les lactobacilles, n'ont pas besoin de fer. L'augmentation du fer colique pourrait donc sélectionner pour l'homme un microbiote intestinal défavorable à l'hôte.¹⁵⁹

Bien que le fer soit un nutriment essentiel pour la plupart du microbiote intestinal, certaines bactéries barrières bénéfiques, telles que les lactobacilles, jouent un rôle important dans la prévention de la colonisation par des pathogènes entériques, mais ne nécessitent pas de fer.¹⁶⁰ En revanche, pour la plupart des bactéries entériques à Gram négatif (par exemple, *Salmonella*, *Shigella* ou *Escherichia coli* pathogènes), l'acquisition de fer joue un rôle essentiel dans la virulence et la colonisation de la plupart des souches pathogènes.¹⁶¹

Des essais récents ont donc remis en question l'innocuité de la supplémentation orale en fer, dans les régions en développement, susceptible d'augmenter l'incidence des maladies infectieuses.

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle, de 6 mois, a été effectué chez des enfants ivoiriens de 6 à 14 ans, dans le but de déterminer l'effet de l'enrichissement en fer sur le microbiote intestinal et l'inflammation intestinale.¹⁶²

Cette étude a prouvé que l'enrichissement en fer favorise la croissance des entérobactéries par rapport aux lactobacilles. Cela était probablement dû à leurs besoins différents en fer.

La plupart des pathogènes entériques à Gram négatif, y compris *Salmonella*, *E. coli*, *Shigella*, captent les complexes fer-sidérophores *via* des récepteurs spécifiques de la membrane externe. Les sidérophores sont des chélateurs de fer synthétisés et sécrétés par les micro-organismes pour leur permettre de puiser le fer, essentiel à leur développement (Figure 22).

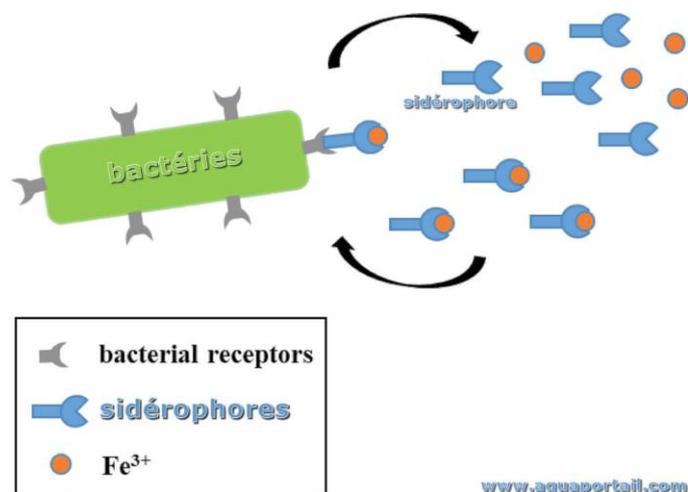


Figure 22 : Représentation de sidérophores et de complexes fer-sidérophores. ²⁵

Seules quelques bactéries n'ont pas besoin de fer, *Lactobacillus* est le principal genre bactérien entérique qui n'en a pas besoin. Les lactobacilles ne produisent pas de sidérophores et leur croissance est similaire dans les milieux avec et sans fer. ¹⁶³ Les lactobacilles abondants et d'autres bactéries commensales du côlon fournissent un effet de barrière important contre la colonisation et l'invasion par des agents pathogènes. L'enrichissement en fer a donc réduit le nombre de lactobacilles et peut avoir affaibli cet effet protecteur.

Par ailleurs, il a été constaté une augmentation de la concentration moyenne de calprotectine fécale, marqueur de l'inflammation intestinale, en corrélation avec l'augmentation des entérobactéries fécales.

Le fer oral a donc un impact significatif sur la composition microbienne, qui joue notamment un rôle central dans la pathogenèse des MICI. En effet, une supplémentation orale en fer entraîne une augmentation du fer non absorbé chez l'homme, ce qui produit un profil de microbiote intestinal potentiellement plus pathogène, en favorisant la croissance de souches pathogènes par rapport aux souches barrières, associé à une inflammation intestinale accrue.

Pour éviter ces derniers effets, une solution future est le développement de composés de fer biodisponibles uniquement pour l'homme et non pour les agents pathogènes.

2.4.3) Exacerbations aiguës de l'infection au paludisme

Le paludisme est l'une des principales causes de morbidité et de mortalité chez les enfants en Afrique subsaharienne. La plupart des infections sont causées par l'espèce de parasite la plus virulente, *Plasmodium falciparum*, transmise à l'homme par la piqûre d'un anophèle femelle infecté (moustique).

La carence en fer et le paludisme ont des distributions mondiales similaires et coexistent fréquemment chez les femmes enceintes et les jeunes enfants. Par conséquent, des programmes de supplémentation en fer sont recommandés et mis en œuvre dans de nombreux pays en tant que stratégie principale pour prévenir la carence en fer et l'anémie chez les femmes enceintes et les enfants.

Cependant, chez les patients carencés en fer et infectés par le paludisme, la supplémentation en fer est compliquée par les observations selon lesquelles la carence martiale protège contre le paludisme à *falciparum* et que les suppléments en fer augmentent la sensibilité au paludisme de manière cliniquement significative, mais les mécanismes restent obscurs.

Les parasites du paludisme provoquent une anémie aiguë en détruisant à la fois les globules rouges infectés et non infectés.

Comme dit précédemment, la ferroportine, exportatrice de fer, fortement exprimée dans les érythrocytes, est réduite par les niveaux élevés d'hepcidine induits par la supplémentation en fer.¹⁶⁴ En l'absence de ferroportine, le fer intracellulaire s'accumule dans les cellules érythroïdes, provoquant des dommages cellulaires et favorisant la croissance du parasite.¹⁶⁵

Dans l'ensemble, la supplémentation en fer peut être associée à un risque accru de paludisme dans les milieux sans accès aux services de prévention ou de prise en charge du paludisme, mais elle est sûre lorsque de tels services sont disponibles.

Dans de telles circonstances, l'administration de fer avec un médicament antipaludique confère une protection significative contre le paludisme et reflète probablement l'effet des médicaments antipaludiques.¹⁶⁶

2.4.4) Diminution de l'absorption digestive de certains médicaments

Certaines associations de médicaments aux sels de fer font l'objet de précautions d'emploi.

En effet, les sels de fer peuvent former des complexes avec certains médicaments et réduire leur efficacité en entraînant une diminution de leur absorption digestive.

C'est le cas de certains antibiotiques comme les cyclines, les fluoroquinolones, les pénicillamines, mais aussi les hormones thyroïdiennes, les biphosphonates, et certains antiparkinsoniens (Levodopa et Entacapone).

Il est ainsi recommandé de prendre les sels de fer à distance de la prise de ces médicaments, à environ deux heures d'intervalle.

2.5) Doses et précautions d'utilisation recommandées

Chez l'adulte, la posologie moyenne recommandée est de **100 à 200 mg de fer élémentaire (pur) par jour**, de préférence à jeun, pour une meilleure absorption.¹⁶⁷

En effet, afin d'éviter une interaction avec des inhibiteurs de l'absorption du fer présents dans des aliments tels que les produits laitiers, le thé, le café, etc., le fer doit être pris en dehors des repas, soit une heure avant, ou deux heures après.

De plus, les médicaments qui réduisent l'acidité gastrique tels que les antiacides ou les inhibiteurs de la pompe à protons, peuvent également altérer l'absorption orale du fer et doivent également être évités.

2.6) Optimisation de l'efficacité et de la tolérance d'une supplémentation orale

2.6.1) Modification du schéma d'administration du fer

Il est important de noter que même une légère augmentation du fer sérique, active l'hepcidine pour limiter l'absorption du fer. Cette réponse physiologique a été exploitée pour concevoir la dose et le calendrier les plus appropriés d'administration orale de fer chez les femmes carencées en fer, non anémiques.

Dans des études à court terme utilisant des isotopes de fer stables, une supplémentation en sulfate de fer (60 à 240 mg) a induit une augmentation de l'hepcidine jusqu'à 48 heures, limitant l'absorption des doses suivantes.¹⁶⁸

Dans une autre étude, un essai a été réalisé, dans lequel les participants ont été randomisés pour recevoir 60 mg de fer par jour pendant 14 jours, ou un jour sur deux pendant 28 jours, l'absorption fractionnée du fer était significativement plus élevée dans ce dernier groupe (21,8 % contre 16,3 %).¹⁶⁹

Dans cette même étude, un autre essai a été effectué en comparant 2 groupes de femmes qui recevaient 120 mg de sulfate de fer par jour en une seule dose, ou en 2 doses

fractionnées, le premier groupe a montré des augmentations plus faibles de l'hepcidine sérique.

Dans l'ensemble, ces études indiquent que le passage d'un schéma d'administration quotidien à un schéma d'un jour sur deux, et de doses fractionnées à des doses uniques, augmente l'efficacité du traitement chez les personnes carencées en fer non anémiques.

Il serait donc plus efficace d'effectuer une supplémentation en fer à dose unique, un jour sur deux, afin de limiter l'augmentation de l'hepcidine sérique et donc optimiser l'absorption du fer.

2.6.2) Administration de doses quotidiennes de fer plus faibles

Plusieurs études ont montré que des doses plus faibles de fer oral pourraient être aussi efficaces et mieux tolérées.^{170 171} L'étude de Rimon et coll. incluait des patients ayant des taux de ferritine faibles (< 40 ng/mL). Sur les 90 participants, 30 patients dans chaque groupe de dose, ont été randomisés pour recevoir 15 mg, 50 mg ou 150 mg de fer élémentaire par jour pendant une période de 2 mois. Cette étude démontre que de faibles doses de fer, environ un dixième de ce qui est généralement recommandé, restaurent progressivement et efficacement les réserves de fer chez les patients âgés, sans produire d'effets indésirables substantiels.

De plus, cette étude a prouvé que les effets indésirables du traitement par le fer sont clairement dose-dépendants. En effet, 67% des patients recevant 150 mg de fer par jour présentaient des nausées et vomissements, contre seulement 13% chez les patients recevant 50 mg de fer par jour. De la même manière, 70% des patients ayant 150 mg de fer par jour présentaient des diarrhées, contre 13% chez ceux recevant 50 mg de fer par jour.

La réduction de la dose peut donc augmenter la tolérance digestive, mais l'administration de fer avec les repas également. Cependant, comme dit précédemment, il faut être vigilant au régime alimentaire et à certains médicaments, qui peuvent réduire l'absorption pharmacologique du fer.

Enfin, des doses plus faibles (37,5 mg par jour) de fer par voie orale se sont aussi avérées utiles chez les donneurs de sang pour limiter les reports de dons. Cette supplémentation est utilisée à titre préventif de la carence martiale chez les donneurs de sang et leur permet de récupérer plus rapidement la concentration d'hémoglobine, diminuée après le don.¹⁷²

2.7) Recommandations de supplémentation orale en fer dans la prévention de la carence martiale

2.7.1) Prévention de la carence martiale chez les nourrissons et les enfants

Selon les lignes directrices de l'OMS en 2016¹⁷³, chez les nourrissons âgés de 6 à 23 mois, une dose de 10 à 12,5 mg de fer élémentaire par jour est recommandée durant 3 mois consécutifs.

Ensuite, chez les enfants âgés de 2 à 5 ans, l'OMS recommande la prise de 30 mg de fer élémentaire par jour pendant 3 mois.

Enfin, pour les enfants âgés de 5 à 12 ans, une dose de 30 à 60 mg de fer élémentaire par jour durant 3 mois est recommandée.

2.7.2) Prévention de la carence martiale chez les adolescentes et les femmes non ménopausées

Les adolescentes et les femmes menstruées sont très à risque de développer une carence martiale, due aux pertes de sang durant les menstruations. Les adolescentes menstruées sont encore plus sensibles à la carence en fer, en raison de leur croissance rapide, nécessitant une quantité importante de fer.

En prévention d'une carence martiale chez les adolescentes et les femmes menstruées, l'OMS recommande la prise de 30 à 60 mg de fer élémentaire par jour pendant 3 mois consécutifs.

2.7.3) Prévention de la carence martiale chez les femmes enceintes

Durant la grossesse, plus particulièrement les deux derniers trimestres, les femmes enceintes ont des besoins en fer très augmentés et sont donc très à risque de développer une carence martiale. C'est pourquoi, selon les lignes directrices de l'OMS en 2012¹⁷⁴, il est recommandé de prendre 30 à 60 mg de fer élémentaire à partir du 4^{ème} mois de grossesse jusqu'à sa fin.

2.8) Recommandations de supplémentation orale en fer dans le traitement de la carence martiale sans anémie

2.8.1) Traitement de la carence martiale sans anémie chez les nourrissons à partir de 1 mois et les enfants de moins de 30 kg

La supplémentation orale en fer chez les nourrissons et les enfants s'adapte en fonction du poids. La dose recommandée est de 6 à 10 mg de fer élémentaire par kg et par jour. ¹⁷⁵

2.8.2) Traitement de la carence martiale sans anémie chez les enfants de plus de 30 kg et chez l'adulte

Chez les enfants de plus de 30 kg et les adultes présentant une carence en fer, le traitement recommandé est de 325 mg de sulfate ferreux trois fois par jour, ce qui correspond à 150 à 200 mg de fer élémentaire par jour. ¹⁷⁶

3) Supplémentation en fer par voie intraveineuse

Lorsque la supplémentation orale en fer n'est pas tolérée ou lorsque le patient est insensible au traitement oral, la supplémentation intraveineuse est une alternative sûre et efficace.¹⁷⁷

C'est la seule alternative à la voie orale du fer, la voie intramusculaire étant abandonnée en raison de l'inconvénient d'une injection douloureuse, d'une décoloration foncée de la peau et du développement d'un sarcome au site d'injection chez les animaux traités.

3.1) Indications thérapeutiques de la supplémentation en fer par voie intraveineuse

Le fer intraveineux peut donc être utilisé pour le traitement curatif de la carence martiale, dans le cas d'une absence de réponse ou d'intolérance à la thérapie de remplacement du fer par voie orale, ou pour les patients pour lesquels un remplacement rapide du fer (par exemple, une carence martiale préopératoire) est souhaité. ¹⁷⁸

Une intolérance orale en fer est donc une indication établie du fer intraveineux, qu'il est possible de rencontrer lorsque des effets indésirables gastro-intestinaux sont présents et persistants.

Le caractère réfractaire au fer par voie orale est aussi une indication du fer intraveineux. Ce caractère réfractaire au fer peut être observé dans plusieurs situations : dans le cadre d'une absorption défectueuse suite à une chirurgie bariatrique, dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'insuffisance cardiaque chronique, l'insuffisance rénale chronique, l'infection à *Helicobacter pylori* ou encore la maladie cœliaque.

Le fer intraveineux peut également être indiqué lors d'une perte de sang chronique difficile à gérer avec du fer oral, notamment lors de saignements utérins abondants.

3.2) Préparations de fer intraveineux disponibles en France

Actuellement, six formulations de fer intraveineux sont disponibles pour une utilisation clinique dans le monde. Le gluconate ferrique et le saccharose ferrique sont les premières préparations de fer intraveineux qui ont été développées. Puis, quatre nouvelles formulations ont été commercialisées : l'isomaltoside de fer (ou dérisomaltose ferrique), le carboxymaltose ferrique, le ferumoxytol et le fer dextran de bas poids moléculaire. Le *tableau 4* montre les dosages et les temps de perfusion des formulations de fer intraveineux disponibles au niveau mondial (États-Unis, Europe et Canada).

Aujourd'hui, les seuls fers injectables disponibles sur le marché français sont : le **carboxymaltose ferrique** (Ferinject®) et le **saccharose de fer** (Venofer® et ses génériques : Fer Arrow®, Fer Mylan®, Fer Panpharma® et Fer Sandoz®). Le *tableau 5* résume les spécialités de fer injectable actuellement disponibles en France.

Les premières formulations contenant du fer dextran de haut poids moléculaire présentaient l'inconvénient de réactions anaphylactiques potentiellement mortelles associées au dextran et ne sont plus commercialisées. Aujourd'hui, divers produits à base de fer intraveineux sont actuellement disponibles avec des différences de caractéristiques biochimiques, d'effets secondaires, de dosages et de disponibilités d'un pays à l'autre.

Tableau 4 : Formulations de fer intraveineux disponibles aux Etats-Unis, en Europe et au Canada. ²⁶

Composé	Marque	Quantité recommandée par dose	Temps d'infusion	Disponibilité
Fer dextran de bas poids moléculaire	INFED	100 mg après une dose test de 25 mg sans incident	2-6 h (+ dose test)	États-Unis, Europe
Gluconate ferreux	Ferrlecit	125 mg	12,5 mg/min	États-Unis, Europe, Canada
Saccharose de fer	Venofér	200-300 mg	100 mg/30 minutes	États-Unis, Europe, Canada
Ferumoxytol	Férahème	510 mg	15 min	États-Unis, Europe
Carboxymaltose ferrique	Injecteur	750 mg	15 min	États-Unis, Europe
	Ferinject	1000 mg	15 min	États-Unis, Europe
Isomaltoside de fer	Monofér	1000 mg	>15 minutes	États-Unis, Europe
	Monoferrique	>1000 mg (maximum 20 mg/kg)	30 min	Canada

Tableau 5 : Spécialités de fer intraveineux commercialisées en France. ¹⁷

Substance active	Spécialité pharmaceutique	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Dispensation
Carboxymaltose ferrique	FERINJECT®	Solution injectable pour perfusion.	Flacon 2 mL ou 10 mL (boîte de 1, 2 ou 5 flacons)	Pharmacie hospitalière (depuis le 31/01/2014)
Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	VENOFER®	Solution injectable IV pour perfusion.	Flacon 2,5 mL (boîte de 5) Flacon ou ampoule 5mL (boîte de 5)	Pharmacie hospitalière (depuis le 31/01/2014)
Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	FERMYLAN®			
Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	FERACTAVIS®			
Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	FER SANDOZ®			

3.3) Le choix de la formule intraveineuse

Le choix de la formulation de fer intraveineux (IV) peut être limité par ce qui est disponible, accessible, abordable et/ou approuvé dans le centre ou la population de patients traités.

La sélection d'une formulation spécifique de fer intraveineux fait suite à la décision de débiter ou non le fer intraveineux et aux objectifs du traitement chez des patients spécifiques.

En général, une dose plus faible par produit de perfusion serait plus appropriée pour un patient qui se rend fréquemment à l'hôpital (par exemple, un patient atteint d'insuffisance rénale chronique qui reçoit du fer pendant les visites d'hémodialyse), alors qu'un produit à dose plus élevée est plus pratique pour un patient qui a besoin d'une réplétion en fer urgente.

Par ailleurs, certains patients toléreront mieux certaines formulations que d'autres.

Les deux premières préparations qui ont été développées sont : le gluconate de fer et le fer saccharose, mais elles nécessitent des perfusions répétées, afin de corriger le déficit en fer total. Tandis que la dernière génération de préparations de fer développée, à savoir : le carboxymaltose ferrique, le ferumoxytol, le fer dextran de bas poids moléculaire et l'isomaltoside de fer, eux, présentent deux avantages : ils peuvent être administrés à fortes doses sur une durée d'injection plus courte pour combler rapidement le déficit total en fer et en seulement une ou deux perfusions.¹⁷⁹

C'est l'enveloppe glucidique stable de ces derniers composés qui empêche la libération de fer libre, une caractéristique qui augmente leur sécurité.

L'administration de fortes doses permet d'éviter des visites répétées à l'hôpital (par exemple, pour les patients à mobilité réduite, comme les personnes âgées, pour lesquels un traitement par voie orale peut être particulièrement gênant) et est pratique quand une reprise rapide est nécessaire (comme dans la prévention de cycles répétés de thérapie, par exemple, en cas de saignements utérins abondants).

Selon le degré de carence martiale, des doses supplémentaires peuvent être nécessaires pour compléter la réplétion en fer, en particulier chez un patient présentant des pertes continues.

La réponse au fer intraveineux mérite donc une observation six à huit semaines après le remplacement initial du fer pour déterminer si du fer intraveineux supplémentaire est nécessaire.

La décision d'administrer des doses plus faibles mais par perfusions répétées, ou des fortes doses en une ou deux perfusions, doit être soigneusement prise sur une base individuelle.

Ce protocole d'administration de fortes doses reconstitue alors rapidement les réserves, faisant en sorte que les avantages l'emportent sur les inconvénients.

3.4) Avantages de la voie intraveineuse

Le principal avantage du fer intraveineux est qu'il contourne le mécanisme naturel d'absorption du fer par le tractus gastro-intestinal, évitant ainsi une aggravation et une inflammation des muqueuses intestinales et a de ce fait, une toxicité gastro-intestinale négligeable. Il y aura donc très peu de soucis d'adhésion du patient à la médication.¹⁸¹

La voie intraveineuse permet donc l'apport de doses nettement plus élevées (jusqu'à 1000 mg en une fois), sans limitation liée à l'absorption. C'est pourquoi elle trouve son intérêt dans le contexte périopératoire où les délais d'action attendus sont courts.

Dans une méta-analyse portant sur plus de 10 000 patients ayant reçu du fer par voie intraveineuse¹⁸², le résultat le plus important était l'absence d'augmentation de tous les effets indésirables graves liés au fer par rapport à tout comparateur, y compris le placebo. De plus, les effets indésirables gastro-intestinaux étaient très diminués et le risque d'arrêt du traitement plus faible.

Ensuite, le fer étant administré par voie intraveineuse, son effet est rapide, ce qui peut être intéressant lorsqu'une reconstitution rapide des réserves de fer est recherchée (par exemple chez les patients devant subir une intervention chirurgicale susceptible d'induire des saignements abondants).

Comme dit précédemment, les nouvelles formulations de fer intraveineux lient le fer élémentaire plus étroitement au noyau glucidique, ce qui limite la quantité de fer libre libéré, minimisant les réactions, puisque le fer à l'état libre est toxique pour les cellules et les tissus. Les nouvelles formulations permettent alors de limiter la génération d'espèces réactives de l'oxygène et évitent les dommages oxydatifs de la muqueuse intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.¹⁸³

Pour finir, le fer intraveineux n'entraîne pas de modifications indésirables du microbiote intestinal chez les patients atteints de MICI. ¹⁸⁴

3.5) Inconvénients de la voie intraveineuse

Malgré une efficacité accrue, une observance améliorée et un profil d'innocuité acceptable, le fer intraveineux présente quelques inconvénients : son administration, son coût, les éventuelles réactions à la perfusion, l'hypophosphatémie ou encore son éventuel rôle dans la prédisposition aux infections.

3.5.1) Administration et coût

Un des inconvénients de l'utilisation de fer parentéral reste l'administration intraveineuse qui nécessite un environnement et du personnel adapté.

De plus, le fer parentéral est cher et représente un surcoût pour le système de santé. Son prix varie en fonction de la préparation, du coût d'acquisition, du nombre de doses et du temps de perfusion (*Tableau 6*), ce qui constitue un facteur limitant la généralisation de son utilisation. Cependant, d'autres études ont montré que les coûts à long terme d'une thérapie orale inefficace au fer sont compensés par les coûts immédiats du fer intraveineux. ¹⁸⁵

Tableau 6 : Caractéristiques et coût des différentes formulations de fer intraveineux. ²⁷

	Gluconate de fer ⁶	Fer saccharose ⁷	LMWID ⁸	Carboxymaltose ferrique ⁹
Marque	<i>Ferrlecit</i> [®]	<i>Venofer</i> [®]	<i>Cosmofer</i> [®] <i>Infed</i> [®]	<i>Ferinject</i> [®] <i>Injectafer</i> [®]
Poids moléculaire (kDa)	289–440	30–60	165	150
Fer labile (% dose injectée) ¹	3.3	3.5	2.0	0,6
Dose unique maximale (mg)	125	200	20 mg/kg	20 mg/kg (max 1 000 mg)
Temps de perfusion pour 1 000 mg (min) ²	720	300	180 [*]	45
Coût du produit pour 1 000 mg (€) ³	-	112	103	192
Frais d'administration par 1 000 mg (€) ⁵	554	231	139	35
Coût total par dose de 1 000 mg (€)	-	342	242	227

3.5.2) Réactions à la perfusion

Des réactions mineures/modérées à la perfusion, souvent spontanément résolutive, à savoir : nausées, prurit, urticaire, bouffées vasomotrices, douleurs dorsales ou thoraciques, maux de tête, etc., peuvent être observées dans les perfusions, dans environ 1 cas sur 200. Tandis que des réactions plus graves, telles qu'une hypotension ou une dyspnée, sont observées dans environ 1 cas sur 200 000. ¹⁸²

Bien que le traitement intraveineux semble globalement sûr, le nombre de patients rapportés est généralement trop limité pour détecter des réactions anaphylactiques extrêmement rares, telles que celles causées autrefois par le fer dextran de haut poids moléculaire.

Ce ne sont pas des réactions allergiques classiques mais dues à l'activation du système du complément. L'activation du complément conduit à la production de médiateurs chimiques entraînant des bouffées vasomotrices par vasodilatation, urticaire et respiration sifflante, entre autres symptômes. La réaction est donc appelée « pseudo-allergie liée à l'activation du complément ».¹⁸⁶

Le personnel qui administre du fer intraveineux doit donc être prêt à gérer tout type de réactions, y compris les plus sévères. Des recommandations simples pour minimiser le risque comprennent une administration lente avec une surveillance attentive du patient pendant et après le traitement, un environnement clinique adéquat avec un personnel qualifié et l'évitement de la prémédication antihistaminique. En effet, une prémédication avec des antihistaminiques (Diphénhydramine) n'empêche pas les réactions à la perfusion et doit être proscrite car elle aurait causé la majorité des réactions perçues au fer intraveineux dans une grande cohorte.¹⁸⁷

Enfin, bien que le risque de réactions anaphylactoïdes ou d'hypersensibilité (prurit, urticaire, rash), ait effectivement régressé avec les nouvelles formulations de fer injectable, des modifications des Résumés Caractéristiques du Produit (RCP) de tous les médicaments à base de fer intraveineux ont été adoptés au niveau européen, afin de renforcer la sécurité et la surveillance de leur administration.¹⁸⁸ Ainsi depuis le 31 janvier 2014, les spécialités à base de fer intraveineux ont obtenu le statut de « médicaments réservés à l'usage hospitalier », et sont de ce fait uniquement disponibles dans les établissements de santé. Leur administration doit être exclusivement réalisée en milieu hospitalier, dans un environnement disposant des moyens nécessaires pour assurer une réanimation et en présence de personnel formé pour évaluer et prendre en charge les réactions anaphylactiques. Auparavant, seule la prescription était hospitalière et l'administration pouvait être réalisée en soins ambulatoires.

3.5.3) Hypophosphatémie

L'hypophosphatémie transitoire est l'événement indésirable le plus courant après un traitement par carboxymaltose ferrique.¹⁸⁹ Des études montrent qu'après une dose unique, l'effet du carboxymaltose ferrique sur les concentrations plasmatiques de phosphate est transitoire et le phosphate moyen revient à la normale en 4 à 12 semaines. Dans la pratique

clinique, des doses répétées peuvent être nécessaires chez certains patients présentant une perte de sang continue. Chez ces patients, une hypophosphatémie prolongée est constatée et provoque généralement une ostéomalacie et une faiblesse musculaire.

3.5.4) Prédilection aux infections

Une question importante concernant le fer intraveineux est la sécurité.

Compte tenu du rôle du fer libre dans la promotion de la croissance des micro-organismes pathogènes, certains craignent que le fer intraveineux puisse prédisposer aux infections. Le risque d'infection après administration de fer intraveineux est encore un sujet de controverse. Un risque accru a été trouvé dans une méta-analyse évaluant des essais sur le fer intraveineux pour éviter les transfusions¹⁹⁰, tandis qu'une autre méta-analyse portant sur plus de 10 000 patients recevant différents composés intraveineux ou du fer par voie orale ou un placebo n'a pas trouvé de risques d'infection différents.¹⁸²

Par conséquent, la thérapie par le fer intraveineux n'est pas contre-indiquée dans les infections, mais fait l'objet de précautions d'emploi.

3.6) Doses recommandées

Dans la thérapie ferrique par voie intraveineuse, la dose recommandée varie en fonction de la formulation utilisée. Par exemple, la dose maximale que l'on peut administrer en une fois est de 200 à 300 mg pour le fer saccharose, alors qu'elle est de 1000 mg pour le carboxymaltose ferrique (*Tableau 3*).

Toutefois, lorsque du fer intraveineux est utilisé, le clinicien doit se référer aux monographies des produits car certains recommandent un dosage basé sur le poids.

En effet, pour certaines préparations, il est possible de déterminer la dose cumulée de fer intraveineux nécessaire pour restaurer les réserves en fer, à partir du poids corporel, mais aussi du taux d'hémoglobine du patient (*Tableau 7*).

Tableau 7 : Détermination de la dose cumulée de fer intraveineux nécessaire pour le carboxymaltose ferrique. ²⁸

Hb (g/dl)	Patients avec un poids corporel de 35 kg à < 70 kg	Patients avec un poids corporel ≥ 70 kg
< 10	1500 mg	2000 mg
≥ 10	1000 mg	1500 mg

3.7) Précautions d'utilisation recommandées

L'Agence européenne des médicaments recommande une surveillance étroite des signes d'hypersensibilité pendant et au moins 30 minutes après chaque administration d'un produit à base de fer intraveineux.¹⁹¹

Les lignes directrices pour la minimisation des risques et la gestion des réactions d'hypersensibilité au fer intraveineux suggèrent également une surveillance toutes les 15 minutes pendant la perfusion et pendant 30 minutes après sa fin, en particulier pour les patients à risque tels que ceux qui ont déjà eu une réaction indésirable au fer intraveineux, une allergie médicamenteuse, une maladie respiratoire ou cardiaque grave préexistante.¹⁹²

En revanche, étant donné que l'administration de fer IV ne doit pas être associée à une réaction retardée sévère, la conférence *KDIGO Controversies* a estimé qu'il n'y a aucune base physiologique pour recommander que les patients soient observés pendant 30 minutes après la fin d'une perfusion de fer intraveineux.¹⁹³

3.8) Recommandations de supplémentation en fer intraveineux dans le traitement de la carence martiale sans anémie

Il est recommandé d'utiliser toutes les formulations de fer homologuées chez les patients présentant une carence en fer comme indiqué par l'analyse biochimique clinique et chez qui le fer oral ne peut pas être utilisé en raison d'une inefficacité ou d'une intolérance.

Le carboxymaltose ferrique est la formulation intraveineuse de fer pour laquelle il existe le plus haut niveau de preuves cliniques et est actuellement la seule recommandée dans les directives européennes pour la prise en charge de la carence martiale dans l'insuffisance cardiaque.¹⁹⁴

Parmi les différentes directives du traitement de la carence martiale par fer intraveineux, seules les directives de cardiologie recommandent une perfusion de fer par voie intraveineuse chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque non anémique présentant des preuves biochimiques de carence en fer, car des études ont montré que la qualité de vie et les performances physiques s'améliorent même chez les patients non anémiques présentant une carence en fer, en réponse à la carboxymaltose ferrique.¹⁹⁵

Les directives européennes pour la gestion de la carence en fer dans les MICI ont préféré la voie intraveineuse pour la supplémentation en fer car elle était plus efficace, mieux tolérée et

améliorait la qualité de vie dans une plus grande mesure que les suppléments en fer par voie orale.¹⁹⁶

L'objectif principal de la thérapie ferrique par voie intraveineuse est donc d'améliorer la qualité de vie des patients souffrant notamment d'insuffisance cardiaque, mais aussi ceux souffrant de MICI, d'IRC, etc.

3.9) Contrôle et suivi de la carence martiale sans anémie

L'objectif primaire de la substitution martiale chez les patients présentant une carence en fer est le soulagement des symptômes. Si cet objectif ne peut être atteint, le patient doit se soumettre à des examens complémentaires afin de réviser le diagnostic initial. Pour assurer une reconstitution adéquate des stocks de fer, il faut cibler une ferritine de 50 à 100 µg/l en tenant compte de la situation clinique.¹⁹⁷

La ferritine des patients qui suivent un traitement par voie orale doit être contrôlée après trois mois. Avant le contrôle, le traitement doit avoir été interrompu pendant deux semaines au moins.

Chez les patients recevant un traitement par voie intraveineuse, la ferritine doit être contrôlée au plus tôt huit à douze semaines après la dernière injection. Un contrôle prématuré peut montrer des valeurs faussement élevées même si un tel dosage peut s'avérer nécessaire si les symptômes ne régressent pas, voire s'aggravent après quelques semaines. Dans tous les cas, la ferritine doit être mesurée à la fin du traitement pour exclure des pertes de fer chroniques.

Les patients qui présentent une perte martiale chronique peuvent avoir besoin d'un complément de fer après la thérapie initiale. Cette décision reste tributaire de l'appréciation du médecin et de la situation clinique.

CONCLUSION

Le fer est vital, mais peu biodisponible et potentiellement toxique. Les cellules et les organismes multicellulaires ont développé des mécanismes sophistiqués pour faire face aux défis de l'acquisition et de la manipulation du fer. Notre organisme contrôle principalement l'absorption du fer alimentaire et le trafic systémique du fer *via* l'hépcidine, un peptide hormonal qui répond aux stimuli physiologiques. L'absorption, le stockage et l'utilisation du fer cellulaire sont régulés de manière coordonnée par le système IRE/IRP.

C'est pourquoi, des déséquilibres de l'homéostasie du fer contribuent à l'apparition de pathologies humaines courantes, en particulier une carence en fer.

L'enquête sur la cause de la carence martiale est la clé de la gestion. Les étiologies sont larges et doivent être explorées en profondeur. On distingue la carence martiale absolue, observée lorsque les réserves en fer sont insuffisantes, de la carence martiale fonctionnelle, retrouvée lorsque les réserves en fer sont suffisantes mais non mobilisables. Une carence en fer absolue peut être causée par une augmentation des besoins, une carence d'apports, ou des pertes sanguines chroniques. Tandis qu'une carence en fer fonctionnelle peut survenir en cas de pathologies inflammatoires, ou d'une érythropoïèse restreinte en fer.

Une carence martiale sera alors associée à de nombreuses conséquences néfastes sur la santé dans de nombreux systèmes d'organes différents, mais pour autant les symptômes cliniques sont souvent limités et négligés.

La sélection d'une option de supplémentation en fer nécessite la prise en compte de l'étiologie sous-jacente de la carence martiale, de la gravité des symptômes, de la rapidité souhaitée de la réponse hématologique, des risques du traitement, de la disponibilité des ressources et des préférences du patient.

Le fer oral reste le traitement de base pour les patients présentant une carence martiale absolue, malheureusement, des effets secondaires fréquents limitent l'efficacité du fer oral. Le fer intraveineux, lui, est de plus en plus utilisé, car les préparations actuellement disponibles permettent une normalisation rapide du fer corporel total même avec une seule perfusion et sont également efficaces dans la carence en fer fonctionnelle.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) Andrews, N. C. Disorders of Iron Metabolism.
- (8) Galaris, D.; Barbouti, A.; Pantopoulos, K. Iron Homeostasis and Oxidative Stress: An Intimate Relationship. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* **2019**, *1866* (12), 118535.
- (11) Beaumont, C. Mécanismes moléculaires de l'homéostasie du fer. *ms* **2004**, *20* (1), 68–72.
- (14) Fisher, A. L.; Nemeth, E. Iron Homeostasis during Pregnancy. *Am J Clin Nutr* **2017**, *106* (Suppl 6), 1567S-1574S.
- (15) Ganz, T. Iron and Infection. *Int J Hematol* **2018**, *107* (1), 7–15.
- (16) Tully, A. S.; Traves, K. P.; Studdiford, J. Evaluation of Nail Abnormalities. *AFP* **2012**, *85* (8), 779–787.
- (17) A.S. Sipert; D. Schlecht-Bauer; S. Fedrizzi; A. Coquerel; A. Aubourg, et coll. Anémie Par Carence Martiale : Place Du Fer Injectable. *Dossier du CNHIM, revue d'évaluation thérapeutique*. **2012**, *XXXIII* (6), 3–9.
- (26) Ning, S.; Zeller, M. P. Management of Iron Deficiency. *Hematology: the American Society of Hematology Education Program* **2019**, *2019* (1), 315.
- (27) Muñoz, M.; Gómez-Ramírez, S.; Besser, M.; Pavía, J.; Gomollón, F.; Liumbruno, G. M.; Bhandari, S.; Cladellas, M.; Shander, A.; Auerbach, M. Current Misconceptions in Diagnosis and Management of Iron Deficiency. *Blood Transfusion* **2017**, *15* (5), 422.
- (29) Berger, M.M. Oligoéléments en Suisse et en Europe. *Revue Médicale Suisse*. **2012**
- (30) Cotzias G.C. : Importance of Trace Substances in Experimental Health, as Exemplified by Manganese, Proc. First. Conf. Trace Subst. Env. Health., 1967, 5-19, Columbia Éd.
- (31) Philip, K. E. J.; Sadaka, A. S.; Polkey, M. I.; Hopkinson, N. S.; Steptoe, A.; Fancourt, D. The Prevalence and Associated Mortality of Non-Anaemic Iron Deficiency in Older Adults: A 14 Years Observational Cohort Study. *Br J Haematol* **2020**, *189* (3), 566–572.
- (32) Jomova, K.; Valko, M. Advances in Metal-Induced Oxidative Stress and Human Disease. *Toxicology* **2011**, *283* (2–3), 65–87.
- (33) Abbaspour, N.; Hurrell, R.; Kelishadi, R. Review on Iron and Its Importance for Human Health. *J Res Med Sci* **2014**, *19* (2), 164–174.
- (34) Hurrell, R.; Egli, I. Iron Bioavailability and Dietary Reference Values. *Am J Clin Nutr* **2010**, *91* (5), 1461S-1467S.
- (35) Wang, C.-Y.; Babitt, J. L. Liver Iron Sensing and Body Iron Homeostasis. *Blood* **2019**, *133* (1), 18–29.
- (36) Dev, S.; Babitt, J. L. Overview of Iron Metabolism in Health and Disease. *Hemodial Int* **2017**, *21* (Suppl 1), S6–S20.
- (37) Moustarah, F.; Mohiuddin, S. S. Dietary Iron. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
- (39) Paul, B. T.; Manz, D. H.; Torti, F. M.; Torti, S. V. Mitochondria and Iron: Current Questions. *Expert Rev Hematol* **2017**, *10* (1), 65–79.
- (40) Sen Gupta, A. HEMOGLOBIN-BASED OXYGEN CARRIERS: CURRENT STATE-OF-THE-ART AND NOVEL MOLECULES. *Shock* **2019**, *52* (1), 70–83.
- (41) Malte, H.; Lykkeboe, G. The Bohr/Haldane Effect: A Model-Based Uncovering of the Full Extent of Its Impact on O₂ Delivery to and CO₂ Removal from Tissues. *Journal of Applied Physiology* **2018**, *125* (3), 916–922.
- (42) Ordway, G. A.; Garry, D. J. Myoglobin: An Essential Hemoprotein in Striated Muscle. *Journal of Experimental Biology* **2004**, *207* (20), 3441–3446.

- (43) Fayadat, L.; Niccoli-Sire, P.; Lanet, J.; Franc, J.-L. Role of Heme in Intracellular Trafficking of Thyroperoxidase and Involvement of H₂O₂ Generated at the Apical Surface of Thyroid Cells in Autocatalytic Covalent Heme Binding *. *Journal of Biological Chemistry* **1999**, *274* (15), 10533–10538.
- (44) Poulos, T. L. Heme Enzyme Structure and Function. *Chem Rev* **2014**, *114* (7), 3919–3962.
- (45) Hinchliffe, P.; Sazanov, L. A. Organization of Iron-Sulfur Clusters in Respiratory Complex I. *Science* **2005**, *309* (5735), 771–774.
- (46) Netz, D. J. A.; Stith, C. M.; Stümpfig, M.; Köpf, G.; Vogel, D.; Genau, H. M.; Stodola, J. L.; Lill, R.; Burgers, P. M. J.; Pierik, A. J. Eukaryotic DNA Polymerases Require an Iron-Sulfur Cluster for the Formation of Active Complexes. *Nat Chem Biol* **2012**, *8* (1), 125–132.
- (47) Wu, Y.; Suhasini, A. N.; Brosh, R. M. Welcome the Family of FANCI-like Helicases to the Block of Genome Stability Maintenance Proteins. *Cell Mol Life Sci* **2009**, *66* (7), 1209–1222.
- (48) Rudolf, J.; Makrantonis, V.; Ingledew, W. J.; Stark, M. J. R.; White, M. F. The DNA Repair Helicases XPD and FancJ Have Essential Iron-Sulfur Domains. *Molecular Cell* **2006**, *23* (6), 801–808.
- (49) Zhang, C.; Liu, G.; Huang, M. Ribonucleotide Reductase Metallocofactor: Assembly, Maintenance and Inhibition. *Front. Biol.* **2014**, *9* (2), 104–113.
- (50) Beard, J. Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning. *The Journal of Nutrition* **2003**, *133* (5), 1468S-1472S.
- (51) Galaris, D.; Pantopoulos, K. Oxidative Stress and Iron Homeostasis: Mechanistic and Health Aspects. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* **2008**, *45* (1), 1–23.
- (52) Wang, J.; Pantopoulos, K. Regulation of Cellular Iron Metabolism. *Biochem J* **2011**, *434* (Pt 3), 365–381.
- (53) Yeh, K.-Y.; Yeh, M.; Mims, L.; Glass, J. Iron Feeding Induces Ferroportin 1 and Hephaestin Migration and Interaction in Rat Duodenal Epithelium. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* **2009**, *296* (1), G55-65.
- (54) Schade, S. G.; Cohen, R. J.; Conrad, M. E. Effect of Hydrochloric Acid on Iron Absorption. *N Engl J Med* **1968**, *279* (13), 672–674.
- (55) Lynch, S. R.; Cook, J. D. Interaction of Vitamin C and Iron. *Ann N Y Acad Sci* **1980**, *355*, 32–44.
- (56) Ascorbic acid prevents the dose-dependent inhibitory effects of polyphenols and phytates on nonheme-iron absorption - PubMed.
- (57) Stekel, A.; Olivares, M.; Pizarro, F.; Chadud, P.; Lopez, I.; Amar, M. Absorption of Fortification Iron from Milk Formulas in Infants. *Am J Clin Nutr* **1986**, *43* (6), 917–922.
- (58) West, A. P.; Bennett, M. J.; Sellers, V. M.; Andrews, N. C.; Enns, C. A.; Bjorkman, P. J. Comparison of the Interactions of Transferrin Receptor and Transferrin Receptor 2 with Transferrin and the Hereditary Hemochromatosis Protein HFE. *J Biol Chem* **2000**, *275* (49), 38135–38138.
- (59) Dautry-Varsat, A.; Ciechanover, A.; Lodish, H. F. pH and the Recycling of Transferrin during Receptor-Mediated Endocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1983**, *80* (8), 2258–2262.
- (60) Hentze, M. W.; Muckenthaler, M. U.; Galy, B.; Camaschella, C. Two to Tango: Regulation of Mammalian Iron Metabolism. *Cell* **2010**, *142* (1), 24–38.
- (61) Nadadur, S. S.; Srirama, K.; Mudipalli, A. Iron Transport & Homeostasis Mechanisms: Their Role in Health & Disease. *Indian J Med Res* **2008**, *128* (4), 533–544.
- (62) Hunt, J. R.; Zito, C. A.; Johnson, L. K. Body Iron Excretion by Healthy Men and Women. *Am J Clin Nutr* **2009**, *89* (6), 1792–1798.

- (63) Ganz, T. Systemic Iron Homeostasis. *Physiol Rev* **2013**, *93* (4), 1721–1741.
- (64) Soe-Lin, S.; Apte, S. S.; Andriopoulos, B.; Andrews, M. C.; Schranzhofer, M.; Kahawita, T.; Garcia-Santos, D.; Ponka, P. Nramp1 Promotes Efficient Macrophage Recycling of Iron Following Erythrophagocytosis in Vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2009**, *106* (14), 5960–5965.
- (65) Knutson, M.; Wessling-Resnick, M. Iron Metabolism in the Reticuloendothelial System. *Crit Rev Biochem Mol Biol* **2003**, *38* (1), 61–88.
- (66) Park, C. H.; Valore, E. V.; Waring, A. J.; Ganz, T. Hepcidin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver. *J Biol Chem* **2001**, *276* (11), 7806–7810.
- (67) Nemeth, E.; Tuttle, M. S.; Powelson, J.; Vaughn, M. B.; Donovan, A.; Ward, D. M.; Ganz, T.; Kaplan, J. Hepcidin Regulates Cellular Iron Efflux by Binding to Ferroportin and Inducing Its Internalization. *Science* **2004**, *306* (5704), 2090–2093.
- (68) Ganz, T.; Nemeth, E. Hepcidin and Disorders of Iron Metabolism. *Annu Rev Med* **2011**, *62*, 347–360.
- (69) Muckenthaler, M. U.; Galy, B.; Hentze, M. W. Systemic Iron Homeostasis and the Iron-Responsive Element/Iron-Regulatory Protein (IRE/IRP) Regulatory Network. *Annu Rev Nutr* **2008**, *28*, 197–213.
- (70) Pantopoulos, K. Iron Metabolism and the IRE/IRP Regulatory System: An Update. *Ann N Y Acad Sci* **2004**, *1012*, 1–13.
- (71) Stevens, G. A.; Finucane, M. M.; De-Regil, L. M.; Paciorek, C. J.; Flaxman, S. R.; Branca, F.; Peña-Rosas, J. P.; Bhutta, Z. A.; Ezzati, M.; Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, Regional, and National Trends in Haemoglobin Concentration and Prevalence of Total and Severe Anaemia in Children and Pregnant and Non-Pregnant Women for 1995-2011: A Systematic Analysis of Population-Representative Data. *Lancet Glob Health* **2013**, *1* (1), e16-25.
- (72) Peyrin-Biroulet, L.; Williet, N.; Cacoub, P. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Iron Deficiency across Indications: A Systematic Review. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2015**, *102* (6), 1585–1594.
- (73) Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia - PubMed.
- (74) Van Assche, G.; Dignass, A.; Bokemeyer, B.; Danese, S.; Gionchetti, P.; Moser, G.; Beaugerie, L.; Gomollón, F.; Häuser, W.; Herrlinger, K.; Oldenburg, B.; Panes, J.; Portela, F.; Rogler, G.; Stein, J.; Tilg, H.; Travis, S.; Lindsay, J. O.; European Crohn's and Colitis Organisation. Second European Evidence-Based Consensus on the Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis Part 3: Special Situations. *J Crohns Colitis* **2013**, *7* (1), 1–33.
- (75) Goodnough, L. T.; Nemeth, E.; Ganz, T. Detection, Evaluation, and Management of Iron-Restricted Erythropoiesis. *Blood* **2010**, *116* (23), 4754–4761.
- (76) Rimon, E.; Levy, S.; Sapir, A.; Gelzer, G.; Peled, R.; Ergas, D.; Sthoeger, Z. M. Diagnosis of Iron Deficiency Anemia in the Elderly by Transferrin Receptor-Ferritin Index. *Arch Intern Med* **2002**, *162* (4), 445–449.
- (77) Kovesdy, C. P.; Estrada, W.; Ahmadzadeh, S.; Kalantar-Zadeh, K. Association of Markers of Iron Stores with Outcomes in Patients with Nondialysis-Dependent Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **2009**, *4* (2), 435–441.
- (78) Knovich, M. A.; Storey, J. A.; Coffman, L. G.; Torti, S. V. Ferritin for the Clinician. *Blood Rev* **2009**, *23* (3), 95–104.
- (79) Wiltink, W. F.; Kruihof, J.; Mol, C.; Bos, M. G.; van Eijk, H. G. Diurnal and Nocturnal Variations of the Serum Iron in Normal Subjects. *Clin Chim Acta* **1973**, *49* (1), 99–104.
- (80) Punnonen, K.; Irjala, K.; Rajamäki, A. Serum Transferrin Receptor and Its Ratio to Serum Ferritin in the Diagnosis of Iron Deficiency. *Blood* **1997**, *89* (3), 1052–1057.

- (82) Bothwell, T. H. Iron Requirements in Pregnancy and Strategies to Meet Them. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2000**, 72 (1), 257S-264S.
- (83) Kuzawa, C. W. Adipose Tissue in Human Infancy and Childhood: An Evolutionary Perspective. *Am J Phys Anthropol* **1998**, Suppl 27, 177–209.
- (84) Cao, C.; O'Brien, K. O. Pregnancy and Iron Homeostasis: An Update. *Nutrition Reviews* **2013**, 71 (1), 35–51.
- (85) Fransson, G.-B.; Lönnnerdal, B. Iron in Human Milk. *The Journal of Pediatrics* **1980**, 96 (3), 380–384.
- (86) Lanzkowsky, P. Iron Metabolism in the Newborn Infant. *Clin Endocrinol Metab* **1976**, 5 (1), 149–174.
- (87) Smith, N. J.; Rios, E. Iron Metabolism and Iron Deficiency in Infancy and Childhood. *Adv Pediatr* **1974**, 21, 239–280.
- (88) Dallman, P. R.; Siimes, M. A. Percentile Curves for Hemoglobin and Red Cell Volume in Infancy and Childhood. *J Pediatr* **1979**, 94 (1), 26–31.
- (89) Tanner, J. M.; Whitehouse, R. H.; Takaishi, M. Standards from Birth to Maturity for Height, Weight, Height Velocity, and Weight Velocity: British Children, 1965. II. *Arch Dis Child* **1966**, 41 (220), 613–635.
- (90) Perte de sang menstruelle - Une étude de population - Hallberg - 1966 - Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica - Wiley Online Library
- (91) Kiss, J. E.; Vassallo, R. R. How Do We Manage Iron Deficiency after Blood Donation? *British Journal of Haematology* **2018**, 181 (5), 590–603.
- (92) Taylor, C.; Rogers, G.; Goodman, C.; Baynes, R. D.; Bothwell, T. H.; Bezwoda, W. R.; Kramer, F.; Hattingh, J. Hematologic, Iron-Related, and Acute-Phase Protein Responses to Sustained Strenuous Exercise. *J Appl Physiol (1985)* **1987**, 62 (2), 464–469.
- (93) Peeling, P. Exercise as a Mediator of Hepcidin Activity in Athletes. *Eur J Appl Physiol* **2010**, 110 (5), 877–883.
- (94) De la Cruz-Góngora, V.; Villalpando, S.; Shamah-Levy, T. Prevalence of Anemia and Consumption of Iron-Rich Food Groups in Mexican Children and Adolescents: Ensanut MC 2016. *Salud Publica Mex* **2018**, 60 (3), 291–300.
- (95) Pawlak, R.; Bell, K. Iron Status of Vegetarian Children: A Review of Literature. *ANM* **2017**, 70 (2), 88–99.
- (96) Gujral, N.; Freeman, H. J.; Thomson, A. B. Celiac Disease: Prevalence, Diagnosis, Pathogenesis and Treatment. *World J Gastroenterol* **2012**, 18 (42), 6036–6059.
- (97) Steenackers, N.; Schueren, B. V. der; Mertens, A.; Lannoo, M.; Grauwet, T.; Augustijns, P.; Matthys, C. Iron deficiency after bariatric surgery: what is the real problem? *Proceedings of the Nutrition Society* **2018**, 77 (4), 445–455.
- (98) Moizé, V.; Andreu, A.; Flores, L.; Torres, F.; Ibarzabal, A.; Delgado, S.; Lacy, A.; Rodriguez, L.; Vidal, J. Long-Term Dietary Intake and Nutritional Deficiencies Following Sleeve Gastrectomy or Roux-En-Y Gastric Bypass in a Mediterranean Population. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* **2013**, 113 (3), 400–410.
- (99) Ishida, R. K.; Faintuch, J.; Paula, A. M. R.; Risttori, C. A.; Silva, S. N.; Gomes, E. S.; Mattar, R.; Kuga, R.; Ribeiro, A. S.; Sakai, P.; Barbeiro, H. V.; Barbeiro, D. F.; Soriano, F. G.; Ceconello, I. Microbial Flora of the Stomach after Gastric Bypass for Morbid Obesity. *Obes Surg* **2007**, 17 (6), 752–758.
- (100) Bini, E. J. Helicobacter Pylori and Iron Deficiency Anemia: Guilty as Charged? *The American Journal of Medicine* **2001**, 111 (6), 495–497.
- (101) Heidelbaugh, J. J. Proton Pump Inhibitors and Risk of Vitamin and Mineral Deficiency: Evidence and Clinical Implications. *Ther Adv Drug Saf* **2013**, 4 (3), 125–133.

- (102) Vinnakota, R. D.; Brett, A. S. Iron Deficiency Anemia Associated With Acid-Modifying Medications: Two Cases and Literature Review. *Am J Med Sci* **2019**, *357* (2), 160–163.
- (103) Miller, T. A. Hookworm Infection in Man. *Adv Parasitol* **1979**, *17*, 315–384.
- (104) Layrisse, M.; Aparcedo, L.; Martínez-Torres, C.; Roche, M. Blood Loss Due to Infection with *Trichuris Trichiura*. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **1967**, *16* (5), 613–619.
- (105) Farid, Z.; Patwardhan, V. N.; Darby, W. J. Parasitism and Anemia. *Am J Clin Nutr* **1969**, *22* (4), 498–503.
- (106) Pergola, P. E.; Fishbane, S.; Ganz, T. Novel Oral Iron Therapies for Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Advances in Chronic Kidney Disease* **2019**, *26* (4), 272–291.
- (107) Cappellini, M. D.; Comin-Colet, J.; de Francisco, A.; Dignass, A.; Doehner, W.; S. P. Lam, C.; Macdougall, I. C.; Rogler, G.; Camaschella, C.; Kadir, R.; Kassebaum, N. J.; Spahn, D. R.; Taher, A. T.; Musallam, K. M. Iron Deficiency across Chronic Inflammatory Conditions: International Expert Opinion on Definition, Diagnosis, and Management. *Am J Hematol* **2017**, *92* (10), 1068–1078.
- (108) Naigamwalla, D. Z.; Webb, J. A.; Giger, U. Iron Deficiency Anemia. *Can Vet J* **2012**, *53* (3), 250–256.
- (109) Kurata, J. H.; Nogawa, A. N. Meta-Analysis of Risk Factors for Peptic Ulcer: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs, Helicobacter Pylori, And Smoking. *Journal of Clinical Gastroenterology* **1997**, *24* (1), 2–17.
- (110) Conn, H. O.; Poynard, T. Corticosteroids and Peptic Ulcer: Meta-Analysis of Adverse Events during Steroid Therapy. *Journal of Internal Medicine* **1994**, *236* (6), 619–632.
- (111) Gaudin, C.; Zerath, E.; Guezennec, C. Y. Gastric Lesions Secondary to Long-Distance Running. *Dig Dis Sci* **1990**, *35* (10), 1239–1243.
- (112) Waller, M. F.; Haymes, E. M. The Effects of Heat and Exercise on Sweat Iron Loss. *Med Sci Sports Exerc* **1996**, *28* (2), 197–203.
- (113) Jones, G. R.; Newhouse, I. Sport-Related Hematuria: A Review. *Clin J Sport Med* **1997**, *7* (2), 119–125.
- (114) Dhaliwal, G.; Cornett, P. A.; Lawrence M. Tierney, J. Hemolytic Anemia. *AFP* **2004**, *69* (11), 2599–2606.
- (115) Meseeha, M.; Attia, M. Esophageal Varices. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island (FL), 2021.
- (116) Whitehurst, B. D. Lower Gastrointestinal Bleeding. *Surgical Clinics of North America* **2018**, *98* (5), 1059–1072.
- (117) Loukil, H.; Snoussi, M.; Fourati, H.; Frikha, F.; Salah, R. B.; Jallouli, M.; Marzouk, S.; Mnif, Z.; Bahloul, Z. Atteinte Hépatique Au Cours de La Maladie de Rendu-Osler: À Propos d'un Cas et Revue de La Littérature. *Pan Afr Med J* **2016**, *24*, 326.
- (118) Nemeth, E.; Rivera, S.; Gabayan, V.; Keller, C.; Taudorf, S.; Pedersen, B. K.; Ganz, T. IL-6 Mediates Hypoferremia of Inflammation by Inducing the Synthesis of the Iron Regulatory Hormone Heparin. *J Clin Invest* **2004**, *113* (9), 1271–1276.
- (119) Weiss, G.; Goodnough, L. T. Anemia of Chronic Disease. *N Engl J Med* **2005**, *352* (10), 1011–1023.
- (120) Park, C. H.; Valore, E. V.; Waring, A. J.; Ganz, T. Heparin, a Urinary Antimicrobial Peptide Synthesized in the Liver *. *Journal of Biological Chemistry* **2001**, *276* (11), 7806–7810.
- (121) Zaritsky, J.; Young, B.; Wang, H.-J.; Westerman, M.; Olbina, G.; Nemeth, E.; Ganz, T.; Rivera, S.; Nissenson, A. R.; Salusky, I. B. Heparin—A Potential Novel Biomarker for Iron Status in Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* **2009**, *4* (6), 1051–1056.

- (122) Charlton, R. W.; Derman, D.; Skikne, B.; Torrance, J. D.; Lynch, S. R.; Sayers, M. H.; Zwi, S.; Goldman, H. I.; Van As, A.; Margo, G.; Schneider, J. T.; Bothwell, T. H. Anaemia, Iron Deficiency and Exercise: Extended Studies in Human Subjects. *Clin Sci Mol Med* **1977**, *53* (6), 537–541.
- (123) Ekblom, B.; Goldbarg, A. N.; Gullbring, B. Response to Exercise after Blood Loss and Reinfusion. *J Appl Physiol* **1972**, *33* (2), 175–180.
- (124) Blumgart, H. L.; Altschule, M. D. Clinical Significance of Cardiac and Respiratory Adjustments in Chronic Anemia. *Blood* **1948**, *3* (4), 329–348.
- (125) Andersen, H. T.; Barkve, H. Iron Deficiency and Muscular Work Performance. An Evaluation of the Cardio-Respiratory Function of Iron Deficient Subjects with and without Anaemia. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* **1970**, *114*, 1–62.
- (126) McCann, J. C.; Ames, B. N. An Overview of Evidence for a Causal Relation between Iron Deficiency during Development and Deficits in Cognitive or Behavioral Function. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2007**, *85* (4), 931–945.
- (127) Oski, F. A.; Honig, A. S.; Helu, B.; Howanitz, P. Effect of Iron Therapy on Behavior Performance in Nonanemic, Iron-Deficient Infants. *Pediatrics* **1983**, *71* (6), 877–880.
- (128) Konofal, E.; Lecendreux, M.; Arnulf, I.; Mouren, M.-C. Iron Deficiency in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* **2004**, *158* (12), 1113–1115.
- (129) Roszkowski, I.; Wojcicka, J.; Zaleska, K. Serum Iron Deficiency during the Third Trimester of Pregnancy: Maternal Complications and Fate of the Neonate. *Obstet Gynecol* **1966**, *28* (6), 820–825.
- (130) Siddappa, A. M.; Georgieff, M. K.; Wewerka, S.; Worwa, C.; Nelson, C. A.; Deregnier, R.-A. Iron Deficiency Alters Auditory Recognition Memory in Newborn Infants of Diabetic Mothers. *Pediatr Res* **2004**, *55* (6), 1034–1041.
- (131) Georgieff, M. K.; Innis, S. M. Controversial Nutrients That Potentially Affect Preterm Neurodevelopment: Essential Fatty Acids and Iron. *Pediatr Res* **2005**, *57* (7), 99–103.
- (132) Georgieff, M. K.; Wewerka, S. W.; Nelson, C. A.; deRegnier, R.-A. Iron Status at 9 Months of Infants with Low Iron Stores at Birth. *The Journal of Pediatrics* **2002**, *141* (3), 405–409.
- (133) Zhang, H.; Zhabyeyev, P.; Wang, S.; Oudit, G. Y. Role of Iron Metabolism in Heart Failure: From Iron Deficiency to Iron Overload. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* **2019**, *1865* (7), 1925–1937.
- (134) Jean Lederer. La Carence En Fer. In *Le fer aux confins de la vie.*; 1988; p 98.
- (135) Earley, C. J.; Connor, J. R.; Beard, J. L.; Malecki, E. A.; Epstein, D. K.; Allen, R. P. Abnormalities in CSF Concentrations of Ferritin and Transferrin in Restless Legs Syndrome. *Neurology* **2000**, *54* (8), 1698–1700.
- (136) Wurzinger, B.; König, P. Eisenmangel, Müdigkeit und Restless-Legs-Syndrom. *Wien Med Wochenschr* **2016**, *166* (13), 447–452.
- (137) Beard, J. L. Iron Biology in Immune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning. *The Journal of Nutrition* **2001**, *131* (2), 568S-580S.
- (138) Chandra, R. K. Reduced Bactericidal Capacity of Polymorphs in Iron Deficiency. *Arch Dis Child* **1973**, *48* (11), 864–866.
- (139) Sagone, A. L.; Balcerzak, S. P. Activity of Iron-Containing Enzymes in Erythrocytes and Granulocytes in Thalassemia and Iron Deficiency. *Am J Med Sci* **1970**, *259* (5), 350–357.
- (140) Galan, P.; Thibault, H.; Preziosi, P.; Hercberg, S. Interleukin 2 Production in Iron-Deficient Children. *Biol Trace Elem Res* **1992**, *32* (1), 421–426.

- (141) Beard, J. L.; Borel, M. J.; Derr, J. Impaired Thermoregulation and Thyroid Function in Iron-Deficiency Anemia. *The American Journal of Clinical Nutrition* **1990**, *52* (5), 813–819.
- (142) Wiersinga, W. M.; Duntas, L.; Fadeyev, V.; Nygaard, B.; Vanderpump, M. P. J. 2012 ETA Guidelines: The Use of L-T4 + L-T3 in the Treatment of Hypothyroidism. *ETJ* **2012**, *1* (2), 55–71.
- (143) Soppi. Iron Deficiency Is the Main Cause of Symptom Persistence in Patients Treated for Hypothyroidism. *15th International Thyroid Congress* **2015**, Thyroid 25, A-74.
- (144) Kaznelson, P.; Reimann, F.; Weiner, W. Achylische Chloranämie. *Klin Wochenschr* **1929**, *8* (23), 1071–1074.
- (145) Waldenström, J. Iron and Epithelium. Some Clinical Observations. *Acta Medica Scandinavica* **1938**, *95* (S90), 380–397.
- (146) Rushton, D. H. Nutritional Factors and Hair Loss. *Clinical and Experimental Dermatology* **2002**, *27* (5), 396–404.
- (147) Jean Lederer. La Carence En Fer. In *Le fer aux confins de la vie.*; 1988; p 105.
- (148) Sinclair, R. There Is No Clear Association between Low Serum Ferritin and Chronic Diffuse Telogen Hair Loss. *British Journal of Dermatology* **2002**, *147* (5), 982–984.
- (149) Verdon, F.; Burnand, B.; Stubi, C.-L. F.; Bonard, C.; Graff, M.; Michaud, A.; Bischoff, T.; de Vevey, M.; Studer, J.-P.; Herzig, L.; Chapuis, C.; Tissot, J.; Pécoud, A.; Favrat, B. Iron Supplementation for Unexplained Fatigue in Non-Anaemic Women: Double Blind Randomised Placebo Controlled Trial. *BMJ* **2003**, *326* (7399), 1124.
- (150) Jean Lederer. Le Traitement de La Carence En Fer. In *Le fer aux confins de la vie.*; 1988; p 240.
- (151) Ganz, T. Hpcidin, a Key Regulator of Iron Metabolism and Mediator of Anemia of Inflammation. *Blood* **2003**, *102* (3), 783–788.
- (153) Lynch, S. R.; Cook, J. D. Interaction of Vitamin C and Iron*. *Annals of the New York Academy of Sciences* **1980**, *355* (1), 32–44.
- (155) Callender, S. T.; Warner, G. T. Absorption of Therapeutic Preparations of Iron Measured with a Whole Body Counter. *Br Med J* **1969**, *4* (5682), 532–534.
- (156) Bjørklund, G.; Dadar, M.; Peana, M.; Rahaman, Md. S.; Aaseth, J. Interactions between Iron and Manganese in Neurotoxicity. *Arch Toxicol* **2020**, *94* (3), 725–734.
- (157) Doguer, C.; Ha, J.-H.; Collins, J. F. Intersection of Iron and Copper Metabolism in the Mammalian Intestine and Liver. *Compr Physiol* **2018**, *8* (4), 1433–1461.
- (158) Tolkien, Z.; Stecher, L.; Mander, A. P.; Pereira, D. I. A.; Powell, J. J. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* **2015**, *10* (2), e0117383.
- (159) Bullen, J. J.; Rogers, H. J.; Spalding, P. B.; Ward, C. G. Iron and Infection: The Heart of the Matter. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* **2005**, *43* (3), 325–330.
- (160) Bezkorovainy, A.; Kot, E.; Miller-Catchpole, R.; Haloftis, G.; Furmanov, S. Iron Metabolism in Bifidobacteria. *International Dairy Journal* **1996**, *6* (10), 905–919.
- (161) Naikare, H.; Palyada, K.; Panciera, R.; Marlow, D.; Stintzi, A. Major Role for FeoB in *Campylobacter jejuni* Ferrous Iron Acquisition, Gut Colonization, and Intracellular Survival. *Infect Immun* **2006**, *74* (10), 5433–5444.
- (162) Zimmermann, M. B.; Chassard, C.; Rohner, F.; N’Goran, E. K.; Nindjin, C.; Dostal, A.; Utzinger, J.; Ghattas, H.; Lacroix, C.; Hurrell, R. F. The Effects of Iron Fortification on the Gut Microbiota in African Children: A Randomized Controlled Trial in Côte d’Ivoire. *The American Journal of Clinical Nutrition* **2010**, *92* (6), 1406–1415.
- (163) Pandey, A.; Bringel, F.; Meyer, J.-M. Iron Requirement and Search for Siderophores in Lactic Acid Bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* **1994**, *40* (5), 735–739.

- (164) Zhang, D.-L.; Senecal, T.; Ghosh, M. C.; Ollivierre-Wilson, H.; Tu, T.; Rouault, T. A. Hepcidin Regulates Ferroportin Expression and Intracellular Iron Homeostasis of Erythroblasts. *Blood* **2011**, *118* (10), 2868–2877.
- (165) Zhang, D.-L.; Wu, J.; Shah, B. N.; Greutelaers, K. C.; Ghosh, M. C.; Ollivierre, H.; Su, X.; Thuma, P. E.; Bedu-Addo, G.; Mockenhaupt, F. P.; Gordeuk, V. R.; Rouault, T. A. Erythrocytic Ferroportin Reduces Intracellular Iron Accumulation, Hemolysis, and Malaria Risk. *Science* **2018**, *359* (6383), 1520–1523.
- (166) Neuberger, A.; Okebe, J.; Yahav, D.; Paul, M. Oral Iron Supplements for Children in Malaria-endemic Areas. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**, *2016* (2), CD006589.
- (167) Berdanier, C. D.; Greenway, F.; Jeejeebhoy, K. N.; Patel, M. S.; Rasmussen, K. M. NUTRITION AND DISEASE PREVENTION. 603.
- (168) Moretti, D.; Goede, J. S.; Zeder, C.; Jiskra, M.; Chatzinakou, V.; Tjalsma, H.; Melse-Boonstra, A.; Brittenham, G.; Swinkels, D. W.; Zimmermann, M. B. 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.
- (169) Stoffel, N. U.; Cercamondi, C. I.; Brittenham, G.; Zeder, C.; Geurts-Moespot, A. J.; Swinkels, D. W.; Moretti, D.; Zimmermann, M. B. 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. *The Lancet Haematology* **2017**, *4* (11), e524–e533.
- (170) Rimon, E.; Kagansky, N.; Kagansky, M.; Mechnick, L.; Mashiah, T.; Namir, M.; Levy, S. Are We Giving Too Much Iron? Low-Dose Iron Therapy Is Effective in Octogenarians. *The American Journal of Medicine* **2005**, *118* (10), 1142–1147.
- (171) Joosten, E.; Van der Elst, B.; Billen, J. Small-Dose Oral Iron Absorption Test in Anaemic and Non-Anaemic Elderly Hospitalized Patients. *European Journal of Haematology* **1997**, *58* (2), 99–103.
- (172) Cable, R. G.; Brambilla, D.; Glynn, S. A.; Kleinman, S.; Mast, A. E.; Spencer, B. R.; Stone, M.; Kiss, J. E. Effect of Iron Supplementation on Iron Stores and Total Body Iron after Whole Blood Donation. *Transfusion* **2016**, *56* (8), 2005–2012.
- (173) World Health Organization. *Meeting Report: WHO Technical Consultation: Nutrition-Related Health Products and the World Health Organization Model List of Essential Medicines – Practical Considerations and Feasibility: Geneva, Switzerland, 20–21 September 2018*; World Health Organization: Geneva, 2019.
- (174) World Health Organization. Regional Office for South-East Asia. *Pocket Book of Hospital Care for Mothers*; World Health Organization. Regional Office for South-East Asia: New Delhi, 2017.
- (176) Frewin, R.; Henson, A.; Provan, D. ABC of Clinical Haematology. Iron Deficiency Anaemia. *BMJ* **1997**, *314* (7077), 360–363.
- (177) Hershko, C.; Camaschella, C. How I Treat Unexplained Refractory Iron Deficiency Anemia. *Blood* **2014**, *123* (3), 326–333.
- (178) Camaschella, C. Iron-Deficiency Anemia. *N Engl J Med* **2015**, *372* (19), 1832–1843.
- (179) Auerbach, M.; Adamson, J. W. How We Diagnose and Treat Iron Deficiency Anemia. *American Journal of Hematology* **2016**, *91* (1), 31–38.
- (180) Girelli, D.; Marchi, G.; Camaschella, C. Anemia in the Elderly. *Hemasphere* **2018**, *2* (3), e40.
- (181) Bonovas, S.; Fiorino, G.; Allocca, M.; Lytras, T.; Tsantes, A.; Peyrin-Biroulet, L.; Danese, S. Intravenous Versus Oral Iron for the Treatment of Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Medicine (Baltimore)* **2016**, *95* (2), e2308.

- (182) Avni, T.; Bieber, A.; Grossman, A.; Green, H.; Leibovici, L.; Gafter-Gvili, A. The Safety of Intravenous Iron Preparations: Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clinic Proceedings* **2015**, *90* (1), 12–23.
- (183) Nielsen, O. H.; Ainsworth, M.; Coskun, M.; Weiss, G. Management of Iron-Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Disease. *Medicine (Baltimore)* **2015**, *94* (23), e963.
- (184) Lee, T.; Clavel, T.; Smirnov, K.; Schmidt, A.; Lagkouvardos, I.; Walker, A.; Lucio, M.; Michalke, B.; Schmitt-Kopplin, P.; Fedorak, R.; Haller, D. Oral versus Intravenous Iron Replacement Therapy Distinctly Alters the Gut Microbiota and Metabolome in Patients with IBD. *Gut* **2017**, *66* (5), 863–871.
- (185) Stein, J.; Haas, J. S.; Ong, S. H.; Borchert, K.; Hardt, T.; Lechat, E.; Nip, K.; Foerster, D.; Braun, S.; Baumgart, D. C. Oral versus Intravenous Iron Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease and Iron Deficiency with and without Anemia in Germany – a Real-World Evidence Analysis. *Clinicoecon Outcomes Res* **2018**, *10*, 93–103.
- (186) Szebeni, J.; Fishbane, S.; Hedenus, M.; Howaldt, S.; Locatelli, F.; Patni, S.; Rampton, D.; Weiss, G.; Folkersen, J. Hypersensitivity to Intravenous Iron: Classification, Terminology, Mechanisms and Management. *Br J Pharmacol* **2015**, *172* (21), 5025–5036.
- (187) Barton, J. C.; Barton, E. H.; Bertoli, L. F.; Gothard, C. H.; Sherrer, J. S. Intravenous Iron Dextran Therapy in Patients with Iron Deficiency and Normal Renal Function Who Failed to Respond to or Did Not Tolerate Oral Iron Supplementation. *The American Journal of Medicine* **2000**, *109* (1), 27–32.
- (188) Prescrire. Fers Intraveineux : Statu Quo, Simple Surveillance. *La revue prescrire (édition découverte)*. **2014**, *34* (N368 Bis), 6–7.
- (189) Schaefer, B.; Würtinger, P.; Finkenstedt, A.; Braithwaite, V.; Viveiros, A.; Effenberger, M.; Sulzbacher, I.; Moschen, A.; Griesmacher, A.; Tilg, H.; Vogel, W.; Zoller, H. Choice of High-Dose Intravenous Iron Preparation Determines Hypophosphatemia Risk. *PLoS One* **2016**, *11* (12), e0167146.
- (190) Litton, E.; Xiao, J.; Ho, K. M. 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.
- (191) New Recommendations to Manage Risk of Allergic Reactions with Intravenous Iron-Containing Medicines.
- (192) Rampton, D.; Folkersen, J.; Fishbane, S.; Hedenus, M.; Howaldt, S.; Locatelli, F.; Patni, S.; Szebeni, J.; Weiss, G. Hypersensitivity Reactions to Intravenous Iron: Guidance for Risk Minimization and Management. *Haematologica* **2014**, *99* (11), 1671–1676.
- (193) Macdougall, I. C.; Bircher, A. J.; Eckardt, K.-U.; Obrador, G. T.; Pollock, C. A.; Stenvinkel, P.; Swinkels, D. W.; Wanner, C.; Weiss, G.; Chertow, G. M.; Adamson, J. W.; Akizawa, T.; Anker, S. D.; Auerbach, M.; Bárány, P.; Besarab, A.; Bhandari, S.; Cabantchik, I.; Collins, A. J.; Coyne, D. W.; Francisco, Á. L. M. de; Fishbane, S.; Gaillard, C. A. J. M.; Ganz, T.; Goldsmith, D. J.; Hershko, C.; Jankowska, E. A.; Johansen, K. L.; Kalantar-Zadeh, K.; Kalra, P. A.; Kasiske, B. L.; Locatelli, F.; Małyszko, J.; Mayer, G.; McMahon, L. P.; Mikhail, A.; Nemeth, E.; Pai, A. B.; Parfrey, P. S.; Pecoits-Filho, R.; Roger, S. D.; Rostoker, G.; Rottembourg, J.; Singh, A. K.; Slotki, I.; Spinowitz, B. S.; Tarng, D.-C.; Tentori, F.; Toblli, J. E.; Tsukamoto, Y.; Vaziri, N. D.; Winkelmayr, W. C.; Wheeler, D. C.; Zakharova, E. Iron Management in Chronic Kidney Disease: Conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* **2016**, *89* (1), 28–39.
- (194) Ponikowski, P.; Voors, A. A.; Anker, S. D.; Bueno, H.; Cleland, J. G. F.; Coats, A. J. S.; Falk, V.; González-Juanatey, J. R.; Harjola, V.-P.; Jankowska, E. A.; Jessup, M.; Linde, C.; Nihoyannopoulos, P.; Parissis, J. T.; Pieske, B.; Riley, J. P.; Rosano, G. M. C.; Ruilope, L.

- M.; Ruschitzka, F.; Rutten, F. H.; van der Meer, P.; Members, A. F.; Reviewers, D. 2016 ESC Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure. *European Journal of Heart Failure* **2016**, *18* (8), 891–975.
- (195) Ponikowski, P ; van Veldhuisen, D. J. ; Comin-Colet, J. ; Ertl, G. ; Komajda, M. ; Mareev, V. ; McDonagh, T. ; Parkhomenko, A. ; Tavazzi, L. ; Levesque, V. ; Mori, C. ; Roubert, B.; Filippatos, G. ; Ruschitzka, F. ; Anker, S. D.; Investigators, for the C-H. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* **2015**, *36* (11), 657–668.
- (196) Gasche, C.; Berstad, A.; Befrits, R.; Beglinger, C.; Dignass, A.; Erichsen, K.; Gomollon, F.; Hjortswang, H.; Koutroubakis, I.; Kulnigg, S.; Oldenburg, B.; Rampton, D.; Schroeder, O.; Stein, J.; Travis, S.; Van Assche, G. Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases#. *Inflammatory Bowel Diseases* **2007**, *13* (12), 1545–1553.
- (197) Fehr, J. ; Favrat, B. ; Schleiffenbaum, B. ; Krayenbühl, P.A. ; Kapanci, C. ; von Orelli, F. Diagnostic et traitement de la carence en fer sans anémie. *Revue Médicale Suisse* **2009**.

WEBOGRAPHIE

- (2) HÉMOGLOBINE. *ProBiologiste*.
<http://probiologiste.blogspot.com/2018/05/hemoglobine.html>
- (3) Fixation de l'oxygène dans le sang. https://jeretiens.net/wp-content/uploads/2015/12/fixation_de_loxyg%C3%A8ne_dans_le_sang.jpg
- (4) Hémoglobine Stock Illustrations, Vecteurs, & Clipart.
<https://fr.dreamstime.com/illustration/hémoglobine.html>
- (5) Protéine fer-soufre. *Wikipédia* ; 2020.
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Prot%C3%A9ine_fer-soufre&oldid=176521039
- (6) Tryptophane : Acide aminé pour améliorer l'humeur.
<https://www.santescience.fr/tryptophane/>
- (7) Métabolisme des catécholamines endogènes. *Pharmacorama*, 2016.
<https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-adrenergique-dopaminergique/metabolisme-catecholamines-endogenes/>
- (9) Absorption intestinale et métabolisme du fer - Figure 2.
<https://www.edimark.fr/ressources/absorption-intestinale-metabolisme-fer-figure-2>
- (10) PATHOLOGIES HEREDITAIRES. <https://slideplayer.fr/amp/508671/>
- (12) Le fer, la ferritine et l'hepcidine. https://www.researchgate.net/figure/Le-fer-la-ferritine-et-lhepcidine_fig1_271601476
- (13) Régulation post-transcriptionnelle par les protéines IRP.
https://www.researchgate.net/figure/Regulation-post-transcriptionnelle-par-les-proteines-IRP_fig6_224045278
- (18) Ferrostrane, medicinal syrup based on sodium feredetate.
https://www.researchgate.net/figure/Ferrostrane-medicinal-syrup-based-on-sodium-feredetate-iron-EDTA-and-sold-in-250-mL_fig2_260167849
- (19) Tardyferon 80mg boîte de 30 comprimés Pierre Fabre (médicament conseil) - Pharmacie en ligne Prado Mermoz. <https://www.pharmacie-prado-mermoz.com/Tardyferon-80mg/p/4/511/20734/>
- (20) Fero-grad vitamine c 500, comprimé enrobé boîte de plaquette(s) thermoformée(s) pvc aluminium de 30 comprimé(s).
<https://www.pharmaciesaintmartin.fr/produit/ferograd-vit-c-500-cpr-bt30-3400931187943>
- (21) Timoferol 30 gélules. <https://www.illicopharma.com/carence/3869-timoferol-30-gelules-3400935706140.html>
- (22) Tardyferon b9 boîte de 30 comprimés Pierre Fabre (médicament conseil) - Pharmacie en ligne Prado Mermoz. <https://www.pharmacie-prado-mermoz.com/Tardyferon-b9/p/4/511/20896/>
- (23) Inofer boîte de 100 comprimés Lisa Pharm (médicament conseil) - Pharmacie en ligne Prado Mermoz. <https://www.pharmacie-prado-mermoz.com/Inofer/p/4/723/20728/>
- (24) Tot'hema 20 ampoules @ Pharma GDD. <https://www.pharma-gdd.com/fr/tot-hema-20-ampoules>
- (25) Sidérophore : définition et explications. <https://www.aquaportail.com/definition-5573-siderophore.html>

- (28) Résumé des Caractéristiques du Produit FERINJECT 50mg/mL, 2012. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0206228.htm>
- (38) Fiche pratique : teneur en fer des grands types d'aliments. <https://www.consoglobe.com/fiche-pratique-teneur-en-fer-des-grands-types-daliments-cg>
- (81) Suspicion de carence en fer : quels examens prescrire ? https://www.has-sante.fr/jcms/c_1062859/fr/suspicion-de-carence-en-fer-quels-examens-prescrire
- (152) Avis HAS FER AP-HP 0,5mg, gélule, 2006. <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032605.pdf>
- (154) Avis HAS TARDYFERON B9, comprimé pelliculé, 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-12832_TARDYFERON_B9_PIC_RI_AvisPostAud_CT12396&12832.pdf
- (175) Résumé des Caractéristiques du Produit FERROSTRANE 0,68 POUR CENT, sirop, 2012. <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68994621&typedoc=R>

RESUME

La carence en fer sans anémie touche environ un milliard de personnes dans le monde, en particulier les enfants et les femmes. Une carence martiale peut être absolue ou fonctionnelle. Elle est dite absolue lorsqu'elle est causée par des besoins physiologiques accrus en fer (enfants, jeunes femmes, femmes enceintes), par une réduction de l'apport en fer, ou par une perte de sang chronique. Tandis qu'elle est dite fonctionnelle, lorsqu'elle est associée à des pathologies inflammatoires ou à une situation dite « érythropoïèse restreinte en fer ».

Le fer est vital pour l'organisme, il sert de cofacteur à de nombreuses protéines et enzymes nécessaires au métabolisme de l'oxygène et de l'énergie, ainsi qu'à plusieurs autres processus essentiels. Nos cellules utilisent de multiples mécanismes pour acquérir du fer. Une perturbation de l'homéostasie du fer pourra donc être associée à une carence martiale.

Le fer étant essentiel pour de nombreuses fonctions biologiques de l'organisme, un état de carence en fer est donc associé à diverses conséquences néfastes sur la santé.

La gestion d'une carence en fer comprend alors la recherche et le traitement de la cause sous-jacente, ainsi que la sélection d'un produit de remplacement du fer, par voie orale ou intraveineuse, qui répond aux besoins du patient.

L'approche de la carence en fer sans anémie dans cette thèse comporte trois étapes : (1) métabolisme du fer, (2) identification de la carence martiale et de ses étiologies, (3) gestion de l'étiologie sous-jacente de la carence martiale et supplémentation en fer.

Mots-clés : Fer, métabolisme, carence martiale absolue, carence martiale fonctionnelle, supplémentation en fer.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.