

# SOMMAIRE

---

<b>SOMMAIRE</b> .....	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>4</b>
<b>PARTIE A. HOMEOSTASIE DU FER DANS L'ORGANISME</b> .....	<b>6</b>
<b>A1. GENERALITES SUR LE FER</b> .....	<b>7</b>
A1.1 Rôle du fer dans l'organisme.....	7
A1.2 Toxicité du fer dans l'organisme.....	8
A1.3 Répartition du fer dans l'organisme .....	9
A1.4 Besoins alimentaires en fer et apports recommandés.....	12
A1.5 Les sources alimentaires en fer.....	13
<b>A.2 LE METABOLISME DU FER DANS L'ORGANISME</b> .....	<b>14</b>
A2.1 L'absorption intestinale du fer alimentaire .....	14
A2.2 Le transport plasmatique du fer.....	16
A2.3 Le métabolisme cellulaire du fer .....	17
A2.3.1 Internalisation du fer dans la cellule.....	17
A2.3.2 Devenir du fer intracellulaire.....	18
A2.4 Le recyclage du fer par les macrophages .....	20
<b>A3. LE CONTROLE SYSTEMIQUE DU METABOLISME DU FER</b> .....	<b>21</b>
A3.1 L' hepcidine, une hormone hyposidérémiant.....	21
A3.2 Les mécanismes de régulation de la synthèse d'hepcidine .....	22
A3.2.1 La régulation par le statut en fer de l'organisme .....	23
A3.2.2 La régulation positive par l'inflammation .....	24
A3.2.3 La répression par l'érythropoïèse .....	24
<b>A4. LA CARENCE EN FER CHEZ LE SUJET AGE</b> .....	<b>26</b>
A4.1 Les personnes âgées : une population spécifique .....	26
A4.1.1 L'âge.....	26
A4.1.2 Le vieillissement.....	28
A4.1.3 Des personnes polypathologiques .....	29
A4.1.4 Des personnes fragilisées.....	30
A4.2 Physiopathologie et étiologies de la carence martiale.....	32
A4.2.1 La carence martiale absolue .....	32
A4.2.2 La carence martiale fonctionnelle.....	34
A4.2.3 La carence martiale mixte.....	36
A4.3 Les signes cliniques.....	36
A4.4 Le diagnostic biologique de la carence martiale .....	37
A4.4.1 Les marqueurs du métabolisme du fer.....	37
A4.4.2 Les dernières recommandations de la HAS.....	40
A4.5 Conséquences hématologiques : les anémies par troubles du métabolisme du fer .....	41

A4.5.1 Définition d'une anémie .....	41
A4.5.2 Physiopathologie .....	42
A4.5.3 Caractérisation biologique d'une anémie .....	43
A4.5.4 Profils biologiques des anémies ferriprive et inflammatoire .....	44
A4.5.5 Epidémiologie et étiologies .....	45
A4.5.6 Signes cliniques .....	46
A4.5.7 Impact de l'anémie chez la personne âgée .....	47
A4.6 Les conséquences non hématologiques .....	48
A4.6.1 La fatigue .....	48
A4.6.2 La diminution des performances physiques .....	49
A4.6.3 Le syndrome des jambes sans repos .....	49
A4.6.4 Sur les fonctions cognitives et thymiques .....	50
A4.6.5 L'insuffisance cardiaque.....	50
A4.7 Le traitement de la carence martiale.....	51
A4.7.1 Le fer par voie orale.....	51
A4.7.2 Le fer injectable .....	53
<b>PARTIE B. ETUDE.....</b>	<b>58</b>
<b>B1. OBJECTIFS, MATERIELS ET METHODES.....</b>	<b>59</b>
B1.1 Objectifs.....	59
B1.2 Type d'étude .....	59
B1.3 Critère d'inclusion .....	59
B1.4 Critères d'exclusion.....	59
B1.5 Méthode de recrutement et paramètres recueillis .....	60
<b>B2. RESULTATS .....</b>	<b>62</b>
B2.1 Caractéristiques médico-sociales.....	62
B2.1.1 L'âge .....	62
B2.1.2 Le mode de vie.....	62
B2.1.3 Evaluation de la dépendance.....	63
B2.1.4 Le motif d'hospitalisation.....	66
B2.1.5 Le traitement global des patients .....	67
B2.2 Résultats du bilan biologique réalisé à l'entrée en gériatrie .....	69
B2.2.1 Le bilan martial .....	69
B2.2.2 L'hémogramme.....	71
B2.2.3 Le bilan rénal .....	73
B2.2.4 Le bilan inflammatoire.....	74
B2.3 Le traitement par fer per os.....	75
B2.3.1 La prescription initiale .....	75
B2.3.1.1 Modalités de recueil des informations.....	75
B2.3.1.2 Nature du médecin prescripteur initial.....	76
B2.3.1.3 La durée du traitement.....	76
B2.3.1.4 Les indications de la prescription initiale de fer per os.....	77

B2.3.1.5 Les examens biologiques réalisés à l'initiation du traitement.....	78
B2.3.1.6 Examens biologiques de suivi.....	79
B2.3.2 Spécialités et posologies prescrites à l'entrée.....	79
B2.3.3 Modalités d'administration et signes d'intolérance du traitement.....	80
B2.3.3.1 Modalités de recueil des informations.....	80
B2.3.3.2 Modalités d'administration.....	80
B2.3.3.3 Signes d'intolérances du traitement.....	81
B2.3.4 Evolution de la prescription de fer au cours de l'hospitalisation.....	82
B2.3.4.1 Arrêt du traitement par fer per os.....	82
B2.3.4.2 Poursuite du traitement par fer per os.....	84
B2.3.4.3 Modification des spécialités et/ou des posologies de fer per os.....	86
B2.3.4.4 Instauration d'un traitement par fer injectable.....	86
B2.4 Etude de l'effet de la durée du traitement par fer per os : .....	87
B2.4.1 Sur la correction de la carence martiale.....	87
B2.4.2 Sur la correction de l'anémie .....	88
<b>B3. DISCUSSION.....</b>	<b>90</b>
B3.1 Caractéristiques médico-sociales.....	90
B3.2 Caractéristiques biologiques.....	92
B3.2.1 Une population carencée en fer .....	92
B3.2.2 Une population anémiée .....	93
B3.3 Le bon usage du fer .....	94
B3.3.1 La prescription initiale .....	94
B3.3.2 Les spécialités et posologies prescrites.....	97
B3.3.3 Les modalités d'administration.....	98
B3.3.4 L'évolution de la prescription au cours de l'hospitalisation.....	99
B3.4 Effet de la durée de traitement.....	100
B3.5 Les causes potentielles de la persistance de la carence martiale .....	101
B3.5.1 Hypothèse 1 : la présence d'un syndrome inflammatoire ?.....	101
B3.5.2 Hypothèse 2 : la présence d'une insuffisance rénale chronique ? .....	102
B3.5.3 Hypothèse 3 : une interaction médicamenteuse ?.....	103
B3.5.4 Hypothèse 4 : une mauvaise observance ?.....	103
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>106</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>108</b>
<b>ANNEXE 1. Note d'information diffusée dans le service de gériatrie.....</b>	<b>116</b>
<b>ANNEXE 2. Feuille de recueil de données "dossier patient".....</b>	<b>117</b>
<b>ANNEXE 3. Questionnaire à destination du médecin traitant.....</b>	<b>119</b>
<b>ANNEXE 4. Questionnaire à destination du patient.....</b>	<b>120</b>
<b>RESUME et MOTS CLES .....</b>	<b>121</b>
<b>SERMENT DE GALIEN.....</b>	<b>122</b>

# INTRODUCTION

---

L'enquête nationale de Berrut et al. réalisée en 2013 rapportait que la supplémentation en fer par voie orale était le traitement préférentiellement utilisé en gériatrie dans la prise en charge de la carence martiale (1). En effet, 80 % des gériatres exerçant en établissement de santé déclaraient utiliser le fer oral. S'il constitue bien le traitement de première intention de la carence martiale, l'arrivée de nouvelles formulations permettant une administration par voie injectable offre aujourd'hui une alternative possible à la voie orale. Toutefois, cette voie d'administration reste peu utilisée en gériatrie, puisque d'après cette même enquête, seuls 10 % des gériatres déclaraient l'utiliser en 2013. En effet, les indications de l'AMM limitent son utilisation, puisque le fer injectable ne peut être utilisé qu'en deuxième intention dans des circonstances cliniques bien particulières et notamment en cas d'intolérance ou d'inefficacité démontrées des préparations orales de fer.

La carence en fer résulte d'une perturbation du métabolisme du fer dans l'organisme entraînant un défaut d'apport pour les cellules, notamment pour assurer une érythropoïèse efficace. Selon la nature de la perturbation, deux profils de carence martiale peuvent être distingués. La plus connue est la carence martiale absolue ou carence martiale vraie, qui survient lorsqu'il existe un manque réel de fer dans l'organisme. Cette situation s'observe notamment suite à des pertes sanguines importantes et est à l'origine de l'anémie dite ferriprive. La carence martiale fonctionnelle ou carence martiale relative, mise en évidence plus récemment, se traduit par une incapacité pour l'organisme à libérer le fer de ses réserves alors que celles-ci sont suffisantes. Ce profil rencontré dans les états inflammatoires est souvent associé aux maladies chroniques et contribue à l'apparition de l'anémie dite inflammatoire. Les personnes âgées sont particulièrement exposées à ces situations de carence martiale fonctionnelle en raison du contexte polyopathologique lié à l'âge.

Depuis une quinzaine d'années, l'amélioration des connaissances sur le métabolisme du fer, grâce en particulier à la découverte de l'hepcidine, une protéine régulant le transport du fer, a permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques de la carence en fer, notamment dans les situations d'états inflammatoires. En parallèle, ces découvertes ont permis de mieux comprendre

le mode d'action du fer selon qu'il est administré par voie orale ou injectable et ouvrent la porte à de nouvelles stratégies thérapeutiques. Elles rendent en particulier discutable l'utilisation du fer per os dans les situations de carence martiale fonctionnelle.

C'est dans ce contexte qu'il m'a été confié de réaliser une étude dans le service de gériatrie du CHU de Poitiers, afin d'évaluer le bon usage du fer per os chez le sujet âgé. Dans une première partie, nous commencerons par présenter le métabolisme du fer dans l'organisme et sa régulation par l'hépcidine, puis exposer la problématique de la carence martiale chez le sujet âgé. La deuxième partie sera consacrée à la présentation de l'étude.

**PARTIE A**  
**HOMEOSTASIE DU FER**  
**DANS L'ORGANISME**

# A1. GENERALITES SUR LE FER

---

## *A1.1 Rôle du fer dans l'organisme*

---

En fonction de son état d'oxydation, le fer existe dans l'organisme sous deux formes : une forme réduite, le fer ferreux bivalent ( $\text{Fe}^{2+}$ ) et une forme oxydée, le fer ferrique trivalent ( $\text{Fe}^{3+}$ ). Au pH physiologique, le fer ferreux se trouve sous forme soluble et peut facilement traverser les membranes cellulaires, alors que le fer ferrique se trouve sous forme insoluble (2,3). Le fer est un oligo-élément qui joue un rôle fondamental dans l'organisme. Du fait de sa capacité à transférer des électrons, le fer est un cofacteur indispensable à de nombreuses enzymes impliquées dans de nombreux processus cellulaires tels que la respiration cellulaire, la détoxification cellulaire, la réparation et la synthèse de l'ADN (2). En particulier, le fer entre dans la constitution de l'hémoglobine des globules rouges qui assurent le transport du dioxygène ( $\text{O}_2$ ) des poumons vers les tissus et l'élimination du dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). Il a un rôle essentiel puisqu'il permet de fixer l'atome d'oxygène au niveau de la molécule d'hème de l'hémoglobine des globules rouges.

Les globules rouges ou érythrocytes sont produits par la moelle osseuse au cours du processus d'érythropoïèse à partir d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente. Chez l'adulte, les cellules hématopoïétiques sont localisées dans la moelle des os du tronc, au niveau des vertèbres, du sternum, du sacrum, de l'os iliaque et des côtes. (4) Pour compenser la destruction des globules rouges sénescents par les macrophages tissulaires, la moelle osseuse assure chaque jour, la production de 200 milliards de globules rouges matures. La durée de vie des globules rouges est de 120 jours (3). Le processus d'érythropoïèse débute par l'apparition des progéniteurs proérythroblastiques, les progéniteurs précoces BFU-E (Burst-Forming Unit Erythroid) puis les progéniteurs tardifs CFU-E (Colony-Forming Unit Erythroid) à partir de la cellule souche hématopoïétique, et se poursuit par leur différenciation en précurseurs érythroblastiques. Au cours de leur maturation, ces derniers vont progressivement diminuer de taille et se différencier en hématie en passant par 5 stades : proérythroblaste, érythroblaste basophile I et II, érythroblaste polychromatophile, érythroblaste acidophile et réticulocyte. Au total, 4 mitoses séparent le proérythroblaste de l'érythroblaste acidophile. Alors que le noyau diminue progressivement de

taille jusqu'au stade érythroblaste acidophile, la maturation du cytoplasme s'accompagne par la synthèse progressive de l'hémoglobine. Ainsi, à un stade donné de maturation du noyau correspond un aspect particulier du cytoplasme qui dépend du taux d'hémoglobine synthétisée. On parle alors de synchronisme de maturation-nucléocytoplasmique. Lorsque l'érythroblaste acidophile a atteint une concentration cytoplasmique suffisante en hémoglobine, il y a arrêt des divisions cellulaires et expulsion du noyau. La perte du noyau transforme alors l'érythroblaste en réticulocyte. Cette dernière quittera la moelle osseuse pour rejoindre le compartiment sanguin où elle finira sa maturation au bout de 24 heures et deviendra une hématie. La durée de production d'un globule rouge est de 5 à 7 jours. Au total, un proérythroblaste aboutira en théorie à 16 hématies ; en réalité il existe environ 10 % de pertes dues à une érythropoïèse inefficace. (4)

La production quotidienne de 200 milliards de globules rouges par la moelle osseuse nécessite une quantité importante de fer, soit environ 25 à 30 mg. Ce fer héminique provient principalement du recyclage des globules rouges sénescents par les macrophages par le processus d'érythrophagocytose. Ainsi, la quantité de fer plasmatique a un rôle déterminant dans le contrôle de l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse. La disponibilité du fer plasmatique est elle-même régulée d'une part, par la quantité de fer recyclée lors de l'érythrophagocytose et d'autre part, par la quantité de fer absorbée au niveau de l'intestin (3). Toute carence en fer aura donc un retentissement important sur l'érythropoïèse, puisqu'elle pourra conduire à l'apparition de phénomènes pathologiques et en particulier à certaines anémies.

### ***A1.2 Toxicité du fer dans l'organisme***

---

Bien qu'étant indispensable au bon fonctionnement de l'organisme, une accumulation excessive de fer est susceptible d'entraîner des réactions nocives pour les cellules. En effet, le fer ferreux à l'état libre et en présence d'oxygène, peut s'oxyder rapidement et entraîner la production de radicaux libres toxiques, qui vont altérer les membranes cellulaires par peroxydation des lipides, mais aussi générer des liaisons oxydatives avec les protéines cellulaires et l'ADN. Ce phénomène est en particulier observé lors d'une réaction chimique, la réaction de FENTON, qui provoque la production du radical hydroxyl ( $\text{OH}^\bullet$ ) en présence de peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) et

de fer ferreux à l'état libre. Le peroxyde d'hydrogène a été formé en amont en présence du fer ferreux et des ions superoxydes ( $O_2^-$ ) produits par la chaîne respiratoire mitochondriale.

Le peroxyde d'hydrogène peut aussi entraîner la production de radicaux libres en réagissant directement avec les ions superoxydes selon une deuxième réaction chimique, la réaction d'HABER-WEISS. (5–7)

<u>Réaction de Fenton</u>	$Fe^{2+} + H_2O_2 \rightarrow Fe^{3+} + OH^- + OH^*$
<u>Réaction d' Haber-Weiss</u>	$O_2^- + H_2O_2 \rightarrow O_2 + OH^- + OH^*$

### ***A1.3 Répartition du fer dans l'organisme***

---

Le fer circule dans l'organisme en circuit fermé. L'absorption intestinale représente la seule voie d'entrée du fer dans l'organisme et apporte seulement 1 à 2 mg de fer par jour. Cet apport permet de compenser les pertes journalières résultant principalement de la desquamation des cellules intestinales et cutanées, mais une faible quantité est également éliminée par les voies biliaires et urinaires. En revanche, cet apport ne permet pas de satisfaire les besoins quotidiens en fer pour l'érythropoïèse, compris entre 25 et 30 mg de fer par jour. Le fer plasmatique nécessaire pour l'érythropoïèse provient essentiellement du recyclage des globules rouges sénescents par les macrophages ; le foie permet également de compléter cet apport en cas de besoin. (1, 2, 5)

Avec une teneur globale comprise entre 3 et 5 g chez un adulte de 70 kg, soit environ 35 à 45 mg/kg (2), le fer est le plus abondant des oligo-éléments de l'organisme (9). Des échanges permanents s'opèrent entre les différents sites d'absorption (duodénum), d'utilisation (moelle osseuse et muscle) et de stockage (foie et rate), ainsi qu'entre les différents compartiments intracellulaires. Du fait de sa toxicité potentielle à l'état libre, il est pris en charge au cours de ces échanges, par de nombreuses protéines, qui permettent soit de le véhiculer dans les fluides biologiques ou à travers les membranes cellulaires, soit de le mettre en réserve sous une forme facilement disponible mais non toxique (3,10).

Ainsi, il se trouve réparti entre 3 compartiments métaboliques principaux, dits fonctionnel de stockage et de transport (11).

La majorité (60 %) du fer de l'organisme appartient au compartiment dit fonctionnel et se présente sous une forme héminique correspondant au fer ferreux. Le fer de ce compartiment se répartit entre l'hémoglobine des hématies matures (1800 mg), l'hémoglobine des précurseurs de la lignée érythropoïétique de la moelle osseuse (300 mg), la myoglobine des fibres musculaires striées squelettiques et cardiaques (300 mg), ainsi que certaines enzymes (cytochromes, catalases et peroxydases) impliquées dans la respiration cellulaire et la synthèse de l'ADN (*Figure A1*). On entend par fer héminique, le fer ferreux incorporé dans les molécules d'hème et permettant de fixer l'oxygène. Au niveau de l'hémoglobine, l'hème permet aux globules rouges de transporter l'oxygène des poumons aux cellules. La myoglobine permet quant à elle de transporter l'oxygène dans les tissus des muscles striés afin que puissent s'effectuer les réactions d'oxydation qui permettent de libérer l'énergie des glucides, des lipides et des protéines.

Le reste du fer de l'organisme se répartit entre les compartiments de stockage (40 %) et de transport (moins de 1%). La majorité de ce fer est stockée dans les cellules parenchymateuses du foie (1000 mg) au niveau de deux protéines : la ferritine, principale protéine de mise en réserve du fer et l'hémosidérine. Une autre partie est stockée de façon temporaire au niveau du système réticulo-endothélial (SRE) des cellules macrophagiques de la rate, du foie et de la moelle osseuse (600 mg) ; ce fer d'origine héminique provient du recyclage des hématies sénescents phagocytées. Enfin, une faible quantité se trouve liée à la transferrine (3 mg), principale protéine de transport du fer dans le sang. (*Figure A1*)

Comme l'organisme ne possède aucun moyen pour éliminer le fer absorbé en excès, sa répartition adéquate entre ces différents compartiments fait intervenir de nombreux mécanismes de régulation (systémiques et cellulaires), afin d'éviter toute carence ou surcharge qui pourraient provoquer des dysfonctionnements graves. (2,10–12)

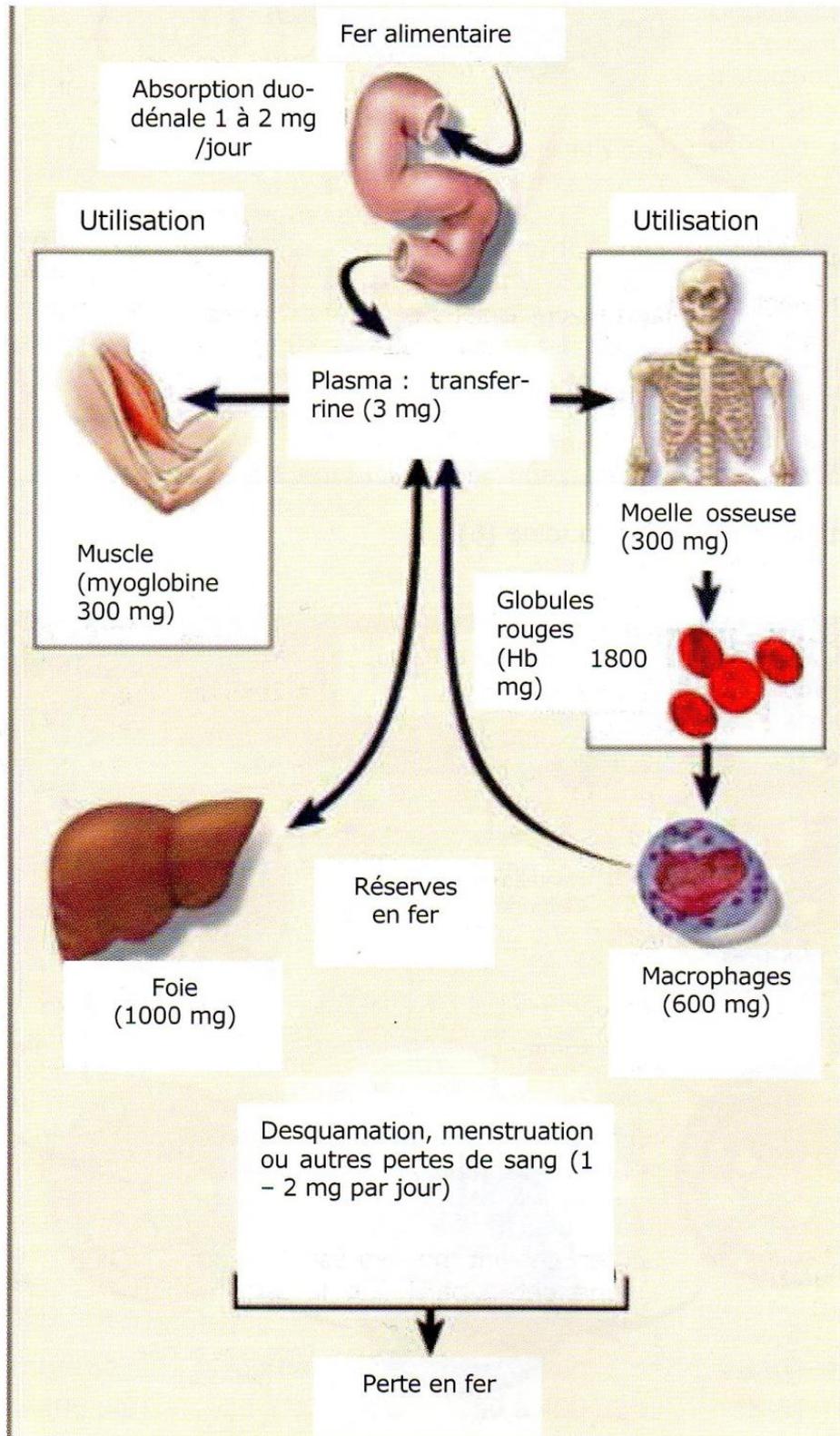


Figure A1 : Répartition du fer dans l'organisme d'après Andrews NC (2,13).

#### ***Al.4 Besoins alimentaires en fer et apports recommandés***

---

Les Apports Nutritionnels Conseillés (ANC) pour satisfaire les besoins de l'organisme varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'état hormonal chez la femme. Ils sont plus importants au cours de certaines périodes de la vie, notamment chez la femme non-ménopausée, à cause des pertes sanguines liées aux menstruations, et au cours de la grossesse, à cause des besoins du fœtus et des transformations de l'organisme de la femme. Ces besoins sont également augmentés pendant les périodes de croissance des enfants et des adolescents, ainsi que dans certaines situations pathologiques entraînant des pertes sanguines importantes : saignements chroniques d'origine gynécologique (fibrome) ou digestive (ulcères, cancers du côlon), hémorroïdes, épistaxis, gingivorragies. (9,14)

L'agence française de sécurité sanitaire des aliments (ANSES) recommande des apports de 16 mg/j chez la femme contre 9 mg/j chez l'homme adulte. Ils varient de 7 à 14 mg/j chez les enfants de 3 à 17 ans (15). Les stocks en fer de l'organisme augmentant avec l'âge, les besoins du sujet âgé ne sont pas augmentés (14,15). Les ANC sont même moins élevés et estimés à 10 mg/j après 75 ans.

<b>Ages</b>	<b>ANC en Fer (en mg)</b>
<b><u>Nourrissons</u></b>	
0 à 12 mois	6-10
<b><u>Enfants</u></b>	
1 à 9 ans	7
10 à 12 ans	10
<b><u>Adolescents de 13 à 19 ans</u></b>	
Femmes	16
Hommes	13
<b><u>Adultes</u></b>	
Hommes	9
Femmes < 55 ans	16
Femmes enceintes (3 <sup>ème</sup> trimestre)	30
Femmes allaitantes	10
<b><u>Personnes âgées</u></b>	
Hommes > 65 ans	9
Femmes > 55 ans	9
Personnes âgées ≥ 75 ans	10

Tableau A1 : Apports nutritionnels conseillés en fer pour la population française (16).

### *A1.5 Les sources alimentaires en fer*

---

Chez l'adulte, une alimentation normale de type occidentale apporte quotidiennement 10 à 20 mg de fer, mais seulement 10 % sont absorbés par les cellules intestinales, soit 1 à 2 mg (2,5). Cet apport permet de compenser les pertes quotidiennes physiologiques.

Le fer apporté par l'alimentation se trouve sous deux formes : le fer héminique, correspondant au fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ), présent exclusivement dans les aliments d'origine animale (foie, viandes, volailles, boudin noir, mollusques, poissons) et le fer non-héminique, correspondant au fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ), que l'on retrouve à l'exception du jaune d'œuf et des produits laitiers, dans les aliments d'origine végétale, comme par exemple les produits céréaliers, les légumineuses, les fruits secs, le chocolat et les vins. La teneur en fer de l'alimentation est très variable d'un aliment à un autre. Les aliments les plus riches en fer sont représentés par les abats, les viandes (porc, mouton, volaille, veau), certains poissons (bar), les légumes secs, et certains légumes verts comme les épinards. (9,15)

Bien plus que la quantité de fer présente dans les aliments, c'est la qualité du fer ingérée et la fréquence de consommation des aliments riches en fer qui constituent les facteurs déterminants pour la couverture des besoins, car le taux d'absorption par l'organisme diffère entre le fer d'origine végétale et celui d'origine animale. En effet, avec une biodisponibilité comprise entre 20 et 30 % pour le fer héminique, versus 5 à 10 % pour le fer non-héminique (17), le fer d'origine animale est mieux absorbé que le fer des produits végétaux. Les aliments d'origine animale constituent de ce fait, de meilleures sources en fer que les aliments d'origine végétale. Cependant, la majorité du fer apportée par une alimentation de type occidentale correspond à du fer d'origine végétale ; le fer héminique retrouvé dans les aliments carnés est moins répandu et ne représente que 10 à 15 % des apports (16,17).

## A.2 LE METABOLISME DU FER DANS L'ORGANISME

---

### *A2.1 L'absorption intestinale du fer alimentaire*

---

L'absorption intestinale représente la seule voie d'entrée du fer dans l'organisme. Elle est limitée au duodénum et est assurée par la bordure en brosse des entérocytes matures. Le fer est absorbé au niveau du pôle apical de la cellule, puis adressé au pôle baso-latéral et exporté vers le plasma. C'est un phénomène actif réalisé sous la dépendance de nombreuses protéines. Le fer peut traverser les membranes cellulaires que sous sa forme réduite ( $\text{Fe}^{2+}$ ) correspondant à la forme soluble. Ainsi, en fonction de la forme biochimique du fer présent dans l'aliment, le fer sera absorbé à travers la muqueuse duodénale par deux mécanismes différents et indépendants.

Le mécanisme moléculaire d'absorption du fer héminique ( $\text{Fe}^{2+}$ ) reste encore mal connu. Il serait transféré de la lumière digestive au cytoplasme de l'entérocyte par un transporteur spécifique de l'hème, appelé HCP1 (heme carrier protein 1), et serait ensuite libéré de l'hème dans le cytosol de l'entérocyte sous l'action d'une enzyme, l'hème oxygénase 1 (HO-1).

L'absorption du fer non-héminique est fortement influencée par la composition du régime alimentaire. Après avoir été solubilisé dans le milieu acide de l'estomac et avant son absorption, le fer alimentaire non-héminique est réduit en fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) par une réductase localisée dans la membrane apicale de l'entérocyte, appelée DcytB (Duodenal cytochrome B). Le fer ferreux est ensuite transféré dans le cytoplasme de l'entérocyte grâce à un co-transporteur apical de fer et de protons appelé DMT1 (Divalent Métal Transporteur 1). (*Figure A2*)

Une fois internalisés dans l'entérocyte, les atomes de fer ferreux ont deux devenir possibles : soit ils sont dirigés vers l'apoferritine, une protéine du cytosol cellulaire pour former la ferritine et être stockés sous une forme non réactive dans l'entérocyte ; soit ils sont dirigés vers la partie baso-latérale de l'entérocyte pour être exportés vers le plasma, grâce à un transporteur membranaire, la ferroportine (FPN). Dans ce dernier cas, la sortie du fer de l'entérocyte par le pôle baso-latéral s'accompagne de l'action d'une ferroxidase membranaire (Héphaestine) permettant l'oxydation du fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) pour que celui-ci puisse se fixer à la transferrine

plasmatique (Tf). Le fer non transféré à la transferrine plasmatique et restant lié à la ferritine des entérocytes, sera par la suite éliminé de l'organisme par la desquamation des cellules intestinales. (2, 3, 7, 9, 16) (Figure A2)

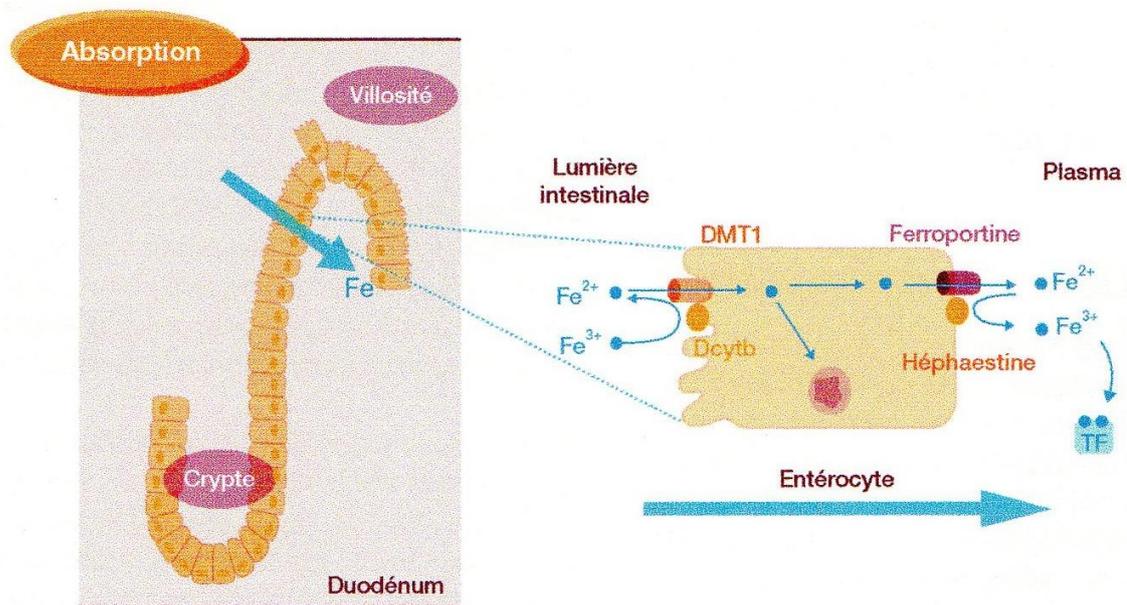


Figure A2 : Absorption du fer au niveau du duodénum d'après J.L Wémeau (19).

L'absorption du fer non-héminique peut être influencée par plusieurs facteurs alimentaires et physiologiques, ainsi que certains médicaments, qui vont contribuer soit à son augmentation, soit à sa diminution. Tout d'abord, l'absorption du fer est favorisée naturellement par l'acidité gastrique. Elle va ensuite dépendre de la nature des substances contenues dans les aliments dont certains vont favoriser cette acidité. Par exemple, la vitamine C (acide ascorbique) contenue dans les fruits et les légumes augmente son absorption d'un facteur 3 en favorisant la réduction du fer ferrique en fer ferreux (17). L'effet de l'acide ascorbique se manifeste seulement lorsqu'il est consommé pendant le repas ; consommé 4 h ou 8 h après le repas, la vitamine C n'a plus aucun effet (14). De même, d'autres agents réducteurs tels que l'acide citrique, les acides aminés soufrés (méthionine, cystéine) contenus dans les protéines des viandes, ainsi que certains sucres (dont le lactose) augmentent son absorption.

En revanche, les composés polyphénoliques présents dans le thé (flavonoïdes), le café et le vin (tanins), mais aussi les phytates et les fibres contenus dans les céréales et certains légumes, ainsi que les régimes riches en calcium diminuent son absorption (14,17,20).

Certains médicaments peuvent également réduire l'absorption intestinale du fer : les médicaments antiacides en entraînant une hypochlorhydrie ou l'alcalinisation du milieu gastro-intestinal et les laxatifs en augmentant la motilité intestinale. Enfin, l'absorption du fer est physiologiquement augmentée en cas de besoins ou lorsque les réserves sont devenues insuffisantes. Ainsi, chez les personnes présentant des faibles niveaux de réserves, la biodisponibilité du fer peut s'élever jusqu'à 15-20 % versus 10-12 % chez l'adulte présentant des réserves en fer normales. (17)

### *A2.2 Le transport plasmatique du fer*

---

Le transport du fer dans le plasma s'effectue par la transferrine (Tf), une glycoprotéine possédant deux sites de fixation de haute affinité pour le fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) (8). Elle est synthétisée et sécrétée principalement par le foie (21). La majorité du fer (95 %) capté par la transferrine provient du recyclage des globules rouges sénescents ; les 5 % restants proviennent de l'absorption alimentaire par les entérocytes (19). La transferrine assure en permanence la distribution du fer, qui sera capté par les cellules de différents organes, avec notamment les cellules érythropoïétiques de la moelle osseuse pour la synthèse de l'hémoglobine et les hépatocytes.

A l'état physiologique, la transferrine est saturée à environ un tiers de sa capacité totale. Les valeurs normales du coefficient de saturation de la transferrine sont comprises entre 20 et 40 % (18). Une carence en fer est détectée pour un coefficient de saturation inférieur à 20 %, alors qu'une saturation de la transferrine supérieure à 45 % est en faveur d'un début d'une surcharge en fer (8). Lorsque la transferrine atteint sa capacité totale de saturation, le fer en excès se retrouve dans le plasma à l'état libre. Il peut alors pénétrer facilement dans les cellules, en particulier celles du foie et du cœur, par une autre voie que celle du récepteur à la transferrine, et contribuer à l'altération des tissus par la génération de radicaux libres. Après réduction par un mécanisme encore inconnu, il serait pris en charge par le transporteur Zip 14 exprimé principalement au niveau du foie (22). La saturation de la transferrine est donc un paramètre biologique important à

contrôler afin de s'assurer que les apports en fer pour l'érythropoïèse sont suffisants et pour éviter un dépôt excessif de fer dans les tissus (8).

## ***A2.3 Le métabolisme cellulaire du fer***

---

### ***A2.3.1 Internalisation du fer dans la cellule***

---

Le fer pénètre dans les cellules de différents organes par endocytose après reconnaissance et fixation du complexe fer-transferrine sur un récepteur spécifique et hautement régulé, le récepteur de la transferrine (R-Tf). L'endosome subit ensuite une étape de maturation grâce à l'action d'une ATPase (ou pompe à protons) qui acidifie progressivement la lumière endosomale permettant la dissociation du fer ferrique de la transferrine. Le fer ainsi libéré est réduit en atome de fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) par l'action d'une ferriréductase endosomale de la famille STEAP, puis exporté à travers la membrane de l'endosome vers le cytosol de la cellule par l'intermédiaire du co-transporteur de fer et de protons DMT1 (Divalent Métal Transporteur 1). A pH acide, la transferrine reste quant à elle fixée sur son récepteur, puis est recyclée vers le plasma par fusion de l'endosome avec la membrane plasmique de la cellule. (2, 8, 10) (*Figure A3*)

Le récepteur de la transferrine (R-Tf) est une glycoprotéine transmembranaire constituée de 2 sous-unités identiques de poids moléculaire de 95 kDa et reliées par deux ponts disulfures. Il existe deux isoformes du récepteur à la transferrine codés par deux gènes différents. (8)

Le **récepteur de type 1 (R-Tf1)** présente une distribution ubiquitaire. Il est toutefois retrouvé en quantité plus importante sur les cellules à division rapide (cellules cancéreuses) et plus particulièrement sur les précurseurs érythropoïétiques de la moelle osseuse. Il présente une meilleure affinité que son isoforme, le récepteur de la transferrine de type 2 (R-Tf2) et fixe préférentiellement le fer lié à la transferrine saturée par deux atomes de fer.

Le **récepteur de type 2 (R-Tf2)** est lui principalement exprimé au niveau des hépatocytes et des érythroblastes. Il présente une affinité beaucoup plus faible pour le complexe fer-transferrine et n'aurait de ce fait pas de rôle dans la captation du fer. En revanche, il jouerait un rôle dans le mécanisme de régulation de l'absorption du fer en intervenant dans la régulation de la synthèse de l'hepcidine par le foie en interagissant avec la protéine HFE. (7, 9, 19)

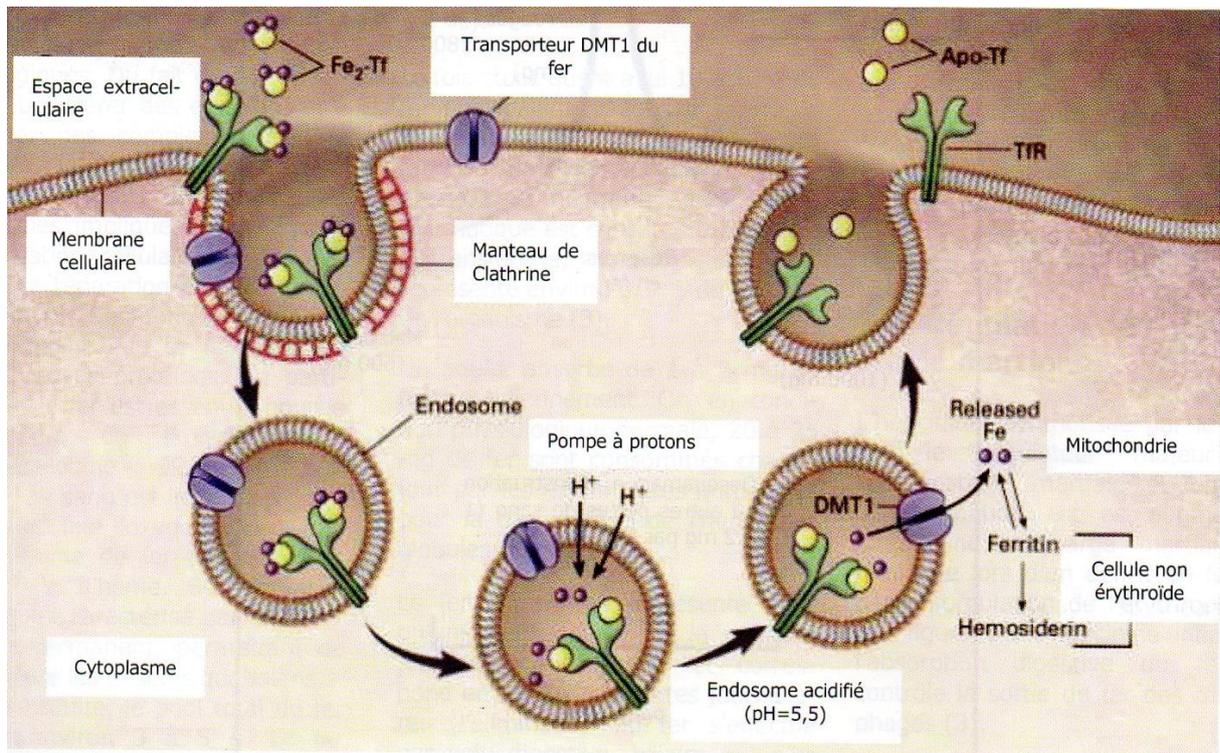


Figure A3 : Internalisation du complexe fer-transferrine dans la cellule d'après Andrews NC (2,13).

### A2.3.2 Devenir du fer intracellulaire

Au sein de la cellule, le fer peut être dirigé vers 3 sites cellulaires : le pool de fer labile, le pool fonctionnel, et le pool de stockage (22).

#### ❖ Le pool fonctionnel

Le fer du pool fonctionnel s'associe à différentes protéines ferro-dépendantes pour qu'elles puissent assurer leur fonction biologique.

Au niveau des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, les molécules de fer sont dirigées majoritairement vers la mitochondrie pour s'associer à une molécule de protoporphyrine IX et permettre la synthèse de l'hème. Cette réaction est catalysée par deux nouvelles protéines : la mitoferrine (Mfn1) qui permet au fer de traverser la membrane interne mitochondriale, et la ferrochélatase qui catalyse l'insertion d'un ion ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) dans la molécule de protoporphyrine

IX. Une fois synthétisée, la molécule d'hème est transférée dans le cytoplasme où elle va être associée à des chaînes de globine ( $\alpha_2\beta_2$ ) pour former l'hémoglobine. (3,8)

Dans les cellules musculaires striées squelettiques, les molécules d'hèmes permettent la synthèse de la myoglobine.

Le fer intra-mitochondrial est également incorporé dans les protéines à centre fer-soufre impliquées dans la chaîne respiratoire mitochondriale, ainsi qu'à de nombreuses autres protéines : certains cytochromes (cytochrome p450), certaines enzymes (oxygénases, hydroxylases), et les protéines jouant un rôle dans le métabolisme des lipides ou encore dans la synthèse de l'ADN (22).

#### ❖ *Le pool de stockage*

Le fer de ce compartiment est associé à la ferritine, principale protéine de mise en réserve du fer. La ferritine est une protéine synthétisée par le foie et issue de l'association du fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) à une molécule d'apoferritine. Elle est constituée de 24 sous-unités formant une cavité permettant de stocker jusqu'à 4500 atomes de fer sous une forme chimiquement inactive. Le fer lié à la ferritine se présente sous sa forme ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) quand il est associé à la ferritine, mais sous forme ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) quand il est destiné à être utilisé par la cellule. La ferritine dispose de deux types de sous-unités :

- ✓ une chaîne lourde (H-ferritine), liée à une ferroxidase permettant l'oxydation du fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) en fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) et son entrée dans la molécule de ferritine ;
- ✓ une chaîne légère (L-ferritine), liée à une ferriréductase, catalyse quant à elle la transformation du fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) et permet ainsi au fer mobilisable d'être utilisé par la cellule en cas de besoin. Des agents réducteurs comme la vitamine C peuvent également favoriser la sortie du fer de la ferritine. Le fer est stocké principalement dans les cellules macrophagiques de la rate et dans les hépatocytes. (5,10, 23)

#### ❖ *Le pool de fer labile*

Le fer de ce compartiment correspond au fer de transit entre le compartiment de stockage et le pool fonctionnel. Il se trouve dans le cytosol cellulaire. Il a pour rôle de réguler la répartition du fer dans la cellule entre ces deux secteurs, afin d'éviter un excès de fer dans la cellule qui pourrait avoir des effets délétères en entraînant la production d'espèces radicalaires toxiques, ou

une déficience en fer ne permettant pas d'approvisionner le pool fonctionnel. (22) Il agit en contrôlant de façon opposée la synthèse de la ferritine et celle du récepteur de la transferrine. Ainsi, en cas de surcharge en fer, la synthèse de la ferritine est augmentée et celle du récepteur de la transferrine est diminuée ; inversement en cas de carence. (23)

#### ***A2.4 Le recyclage du fer par les macrophages***

---

Les macrophages assurent en permanence le recyclage du fer de l'organisme par la phagocytose des globules rouges sénescents. Ce processus, appelé érythrophagocytose permet de recycler efficacement le fer héminique et représente la principale source de fer pour l'érythropoïèse. Il a lieu essentiellement dans les macrophages tissulaires de la rate et de la moelle osseuse, et dans une moindre mesure, dans les macrophages hépatiques au niveau des cellules de Kupffer. Les globules rouges ont une durée de vie de 120 jours au cours desquels leur membrane accumule de nombreuses modifications biochimiques. Ces dernières constituent des signaux permettant aux macrophages tissulaires d'identifier les globules rouges sénescents et de les phagocyter après interaction avec des récepteurs spécifiques. La maturation du phagosome permet la destruction des constituants des globules rouges et la libération de l'hème. L'hème est ensuite catabolisé par l'action d'un complexe enzymatique situé dans la membrane du réticulum endoplasmique de la cellule. Le catabolisme intracellulaire de l'hème libère ainsi du monoxyde de carbone (CO), du fer et de la bilirubine. Le fer libéré a ensuite deux destinées possible : soit il est mis en réserve par la ferritine dans les macrophages pour un usage ultérieur ; soit il est recyclé vers le plasma par la ferroportine. Dans ce dernier cas, il subira une étape d'oxydation en fer ferrique ( $Fe^{3+}$ ) par une ferroxidase plasmatique, la céruléoplasmine, pour pouvoir être pris en charge par la transferrine. Le fer ferrique lié à la transferrine sera ensuite redistribué dans l'organisme, et notamment vers la moelle osseuse où il participera à la synthèse de l'hème dans les précurseurs érythroïdes. (2, 3, 7)

## **A3. LE CONTROLE SYSTEMIQUE DU METABOLISME DU FER**

---

Le fer circule dans l'organisme en circuit fermé. Comme il n'existe aucun processus pour éliminer le fer absorbé en excès, l'organisme ne peut en réguler les entrées que par un contrôle fin de l'absorption intestinale et du recyclage des globules rouges sénescents par les macrophages. Les mécanismes de régulation de l'homéostasie du fer sont longtemps restés une source d'énigme pour les chercheurs. La découverte récente en 2000 de l'hepcidine, puis la mise en évidence de son implication dans la régulation de l'absorption intestinale du fer par les travaux de Pigeon et al. constituent une avancée majeure dans la recherche sur les mécanismes de régulation du métabolisme du fer (21). Le contrôle du métabolisme du fer s'exerce à deux niveaux : au niveau cellulaire par le système IRE/IRP et au niveau systémique par l'hepcidine. La régulation intracellulaire expliquant peu les situations de carence, nous n'aborderons que la régulation systémique (11).

### ***A3.1 L' hepcidine, une hormone hyposidérémiante***

---

D'abord identifiée comme un peptide à activité antimicrobienne, l'hepcidine s'est révélée être une hormone hyposidérémiante qui joue un rôle majeur dans la régulation du métabolisme du fer. Elle est synthétisée principalement par le foie sous la forme d'un pré-propeptide de 84 acides aminés à partir du gène HAMP situé sur le chromosome 19. Ce peptide est ensuite adressé vers le réticulum endoplasmique où il subit un clivage enzymatique pour former un peptide mature de 25 acides aminés. Ce peptide sera par la suite sécrété dans le plasma puis éliminé dans les urines. (3,8)

L'hepcidine contrôle la concentration plasmatique du fer en empêchant la libération du fer des macrophages et des entérocytes. Elle agit en se fixant au niveau de la ferroportine membranaire des entérocytes et des macrophages provoquant ainsi son internalisation, puis sa dégradation dans les lysosomes (3,8). Il existe une corrélation inverse entre le taux d'hepcidine et la concentration plasmatique du fer. Ainsi un déficit en hepcidine entraînera une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine par une augmentation de l'absorption intestinale et du relargage du fer des macrophages. A l'inverse, une augmentation du taux d'hepcidine sera à l'origine d'un déficit

en fer plasmatique en entraînant une séquestration du fer dans les macrophages et les entérocytes.  
(5) (Figure A4)

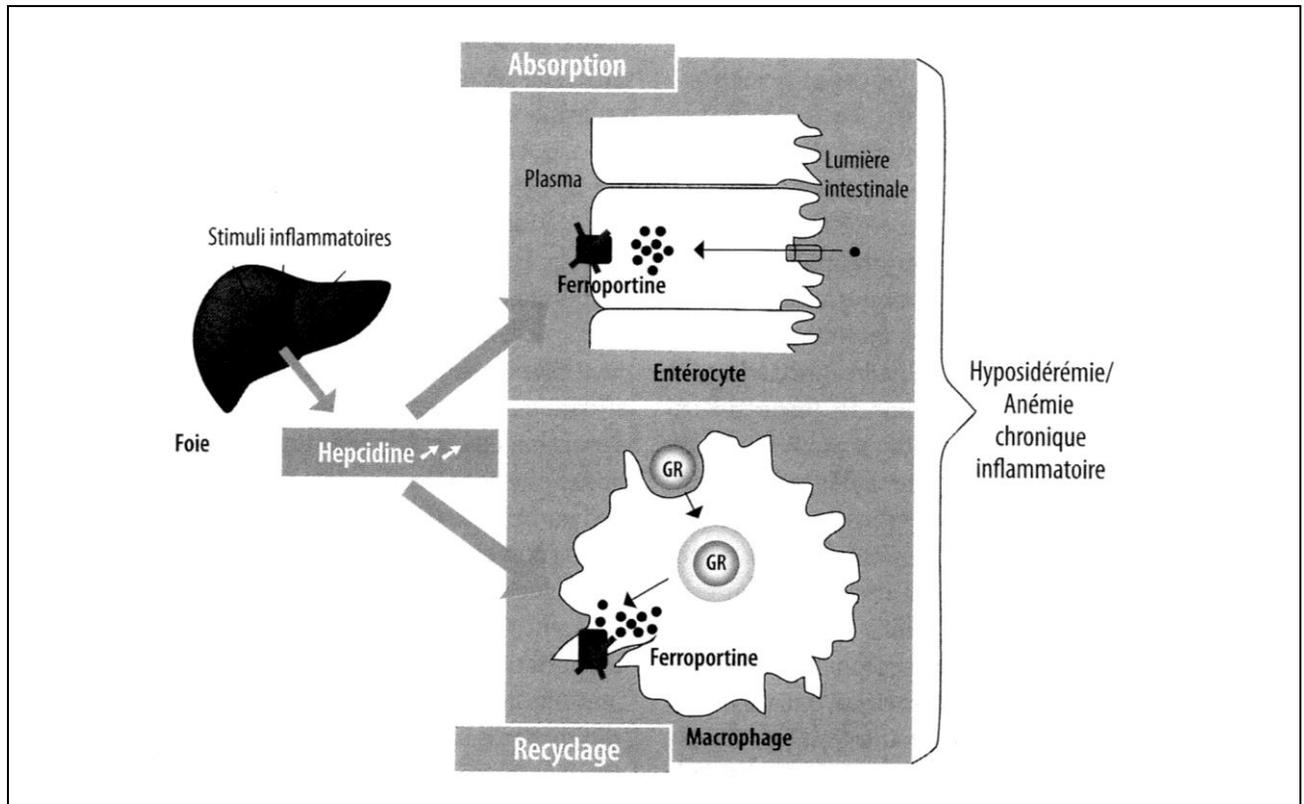


Figure A4 : Rôle de l'hepcidine dans la régulation de l'absorption intestinale et la libération du fer par les macrophages d'après Viatte L et al (24).

### ***A3.2 Les mécanismes de régulation de la synthèse d'hepcidine***

En étant la principale source d'hepcidine, le foie joue un rôle majeur dans le contrôle du métabolisme systémique du fer. Le niveau d'expression de l'hepcidine est régulé par plusieurs mécanismes complexes, qui entraînent soit une augmentation de sa synthèse hépatique, soit une diminution. Ces mécanismes de régulation sont encore en cours de recherche et restent donc que partiellement élucidés.

### A3.2.1 La régulation par le statut en fer de l'organisme

---

Le fer régulerait l'expression de l'hepcidine par le foie soit positivement dans les situations de surcharge en fer, soit négativement dans les situations de carence.

#### ❖ *La régulation positive en cas de surcharge en fer*

Ce phénomène fait intervenir deux voies induites par deux signaux différents entraînant une augmentation de la transcription du gène HAMP codant pour l'hepcidine, afin d'augmenter sa synthèse et diminuer le taux de fer plasmatique.

Le premier mécanisme serait induit par une surcharge hépatique en fer et ferait intervenir la voie des bone morphogenetic proteins (BMPs) impliquant l'hémojuvéline (HJV) et les protéines SMADs. Ainsi, une quantité importante de fer intracellulaire entraînerait une synthèse hépatique excessive des protéines BMPs, dont la BMP6, qui par un effet autocrine se fixerait sur son récepteur, dont l'activité est modulée par un co-récepteur, l'hémojuvéline. L'hémojuvéline est une protéine extracellulaire ancrée dans la membrane plasmique de l'hépatocyte à proximité du récepteur des BMPs. En réponse à la fixation d'une protéine BMP sur son récepteur, l'hémojuvéline va activer par phosphorylation la voie des protéines SMADs, entraînant la fixation d'un complexe de protéines SMADs au niveau du promoteur du gène HAMP, ce qui active alors sa transcription. (3,5) (*Figure A5*)

Le deuxième mécanisme serait induit par l'augmentation de la saturation de la transferrine. Il ferait intervenir la voie des MAPKinases, le récepteur de la transferrine de type 2 (R-Tf2) et la protéine HFE exprimée dans la membrane plasmique de l'hépatocyte. En présence de la transferrine, le R-Tf2 interagirait avec la molécule HFE. Cette dernière activerait la transcription du gène codant pour l'hepcidine via la voie des ERK / MAPKinases. Cette voie de signalisation reste cependant encore mal définie. (5,10) (*Figure A5*)

#### ❖ *La répression par la carence en fer*

A l'inverse, en situation de carence, la synthèse de l'hepcidine serait réprimée de façon à augmenter l'absorption intestinale et le relargage du fer par les macrophages. Le mécanisme mis en jeu ferait intervenir une nouvelle protéine exprimée dans la membrane hépatique et codée par

le gène *TMPRSS6*. Il s'agit d'une sérine-protéase, la Matriptase-2. Lorsque cette protéine est activée, elle régulerait l'expression de l'hepcidine par un clivage de l'hémojuvéline impliquée dans la voie des BMPs. (10) Le mécanisme d'activation de la matriptase-2 par la carence en fer reste toutefois inconnu (8). (*Figure A5*)

### A3.2.2 La régulation positive par l'inflammation

---

Au cours des états inflammatoires (aiguë ou chronique), la synthèse de l'hepcidine est stimulée par certaines cytokines pro-inflammatoires dont l'interleukine-6 (Il-6). L'interaction de l'Il-6 sur son récepteur situé sur la membrane des hépatocytes, provoquerait l'activation de la voie STAT3 par phosphorylation. L'activation de cette voie entraînerait la translocation de la protéine STAT3 dans le noyau de la cellule et sa fixation sur le promoteur du gène de l'hepcidine provoquant sa transcription. (5,8) (*Figure A5*)

### A3.2.3 La répression par l'érythropoïèse

---

La synthèse d'hepcidine est également régulée par l'activité érythropoïétique de la moelle osseuse. Elle est en particulier réprimée dans les situations qui augmentent l'érythropoïèse : les saignements, l'hémolyse, les dysérythropoïèses, l'hypoxie ainsi que les injections d'érythropoïétine (EPO). Il s'agit d'une régulation forte qui s'exerce malgré la présence d'un syndrome inflammatoire ou d'une surcharge en fer. Les mécanismes mis en jeu dans la répression de l'hepcidine par l'érythropoïèse ne sont pas encore identifiés avec précision. Deux mécanismes ont été proposés. (8) (*Figure A5*)

Le premier mécanisme mettrait en jeu le facteur HIF-2 $\alpha$  dans les situations d'hypoxie ; celui-ci induirait une répression de la synthèse d'hepcidine en interagissant avec le promoteur du gène *HAMP* (5).

Le deuxième mécanisme mettrait en jeu des cytokines produites par les érythroblastes à des stades de maturation tardives, dont le facteur GDF-15. En effet, des concentrations plasmatiques importantes de ce facteur ont été observées chez des patients atteints de dysérythropoïèse (10).

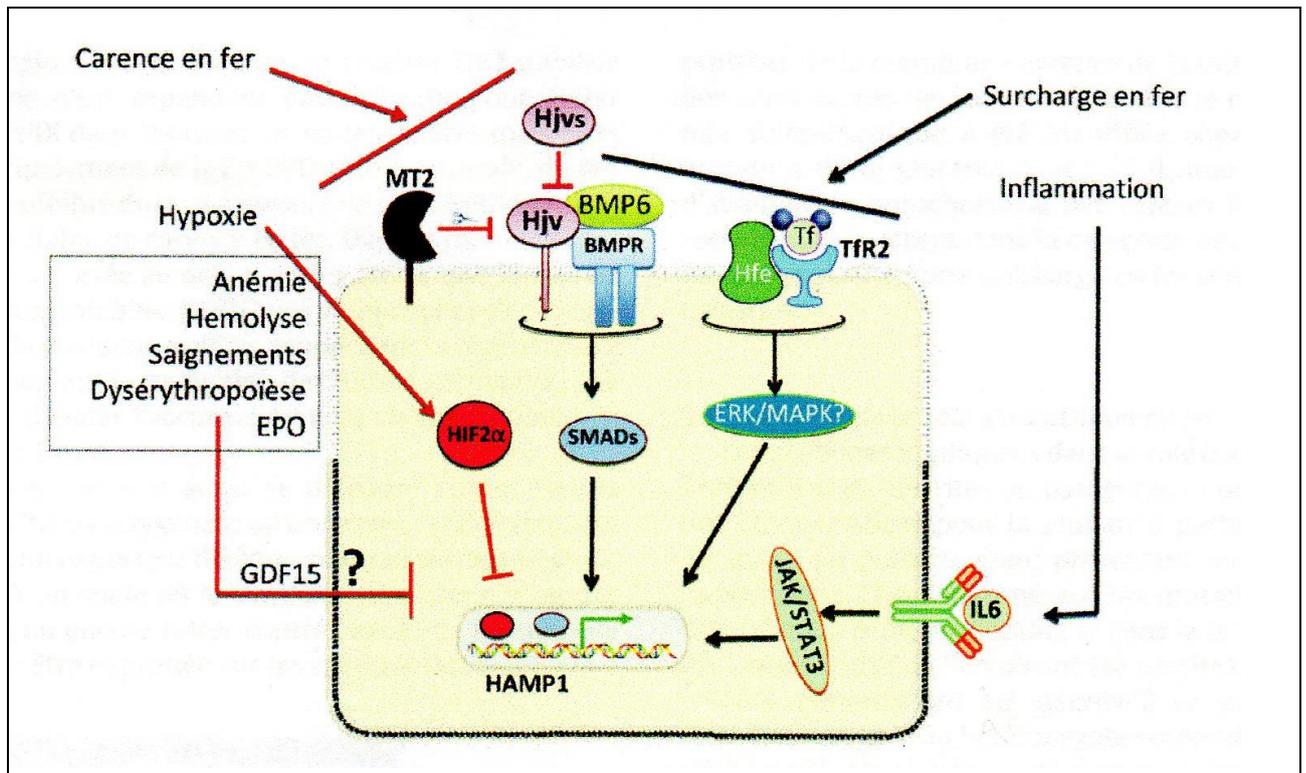


Figure A5 : Régulation de l'hepcidine dans le foie d'après Beaumont et al (10).

**BMP6** : Bone Morphogenic Protein 6 ; **BMPR** : Bone Morphogenic Protein Receptor ; **EPO** : Erythropoïétine ; **ERK** : Extracellular signal regulated kinase ; **GDF-15** : Growth differentiation factor 15 ; **HAMP1** : Hepcidin AntiMicrobial Peptid 1 ; **HIF-2α** : Hypoxia inducible factor-2 alpha ; **HJV** : Hémojuvéline ; **IL6** : Interleukine-6 ; **JAK** : Janus kinase ; **MAPK** : Mitogen activated protein kinase ; **MT2** : Matriptase-2 ; **STAT3** : Signal transducer and activator of transcription ; **Tf** : Transferrine ; **Tf-R2** : Récepteur de la transferrine de type 2.

## A4. LA CARENCE EN FER CHEZ LE SUJET AGE

---

### *A4.1 Les personnes âgées : une population spécifique*

---

#### *A4.1.1 L'âge*

---

A partir de quel âge peut-on parler de personnes âgées ? Voici une question bien complexe ! En 1980, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a retenu l'âge de 60 ans pour définir la personne âgée (25). C'est encore cet âge qui est retenu dans la réglementation française actuelle pour pouvoir commencer à bénéficier des prestations sociales de retraites. Cependant, la plupart des pays développés retiennent plutôt l'âge de 65 ans pour commencer à parler de personnes âgées (26).

Quoi qu'il en soit, le seuil de 60-65 ans devient aujourd'hui de moins en moins pertinent au regard de l'accroissement de l'espérance de vie, du niveau de revenu, des comportements de consommation et de l'état de santé des jeunes retraités (27). En effet, en France, en 20 ans, l'espérance de vie à la naissance des femmes a progressé de 3,6 ans et celles des hommes de 5,6 ans. En 2014, elle s'établissait à 85,4 ans pour les femmes et à 79,2 ans pour les hommes. Depuis 20 ans, l'espérance de vie à 60 ans a également progressé (+ 2,7 ans pour les femmes et + 3,4 ans pour les hommes). Ainsi, en 2014, à 60 ans, les femmes pouvaient espérer vivre en moyenne encore jusqu'à l'âge de 87,7 ans et les hommes jusqu'à l'âge de 83,1 ans. (28)

En outre, la population des personnes âgées de plus de 65 ans ne cesse de croître. Au 1<sup>er</sup> janvier 2015, elle représentait 18,4 % de la population française, soit une progression de 3,5 points en 20 ans. La tranche des personnes âgées de plus de 75 ans augmente également et représente 10 % des personnes âgées de plus de 65 ans. Cette prévalence est amenée à continuer à progresser sur les prochaines années. Selon les projections de population de l'INSEE, si les tendances démographiques actuelles se maintiennent, en 2060, les personnes âgées de plus de 60 ans représenteraient un tiers de la population. (29)

D'autre part, l'augmentation de l'espérance de vie est associée à une amélioration de l'état de santé des personnes âgées. En effet, l'enquête « Handicap-Santé » réalisée en 2009 a permis de calculer l'Espérance de Vie Sans Incapacité (EVSI) à 65 ans. Le terme « incapacité » mesure des

difficultés de fonctionnement des personnes en raison de problèmes de santé, parmi lesquelles ont été pris en compte pour l'enquête :

- ✓ les limitations fonctionnelles et physiques qui comprennent entre autres les problèmes de vue, d'audition, de marche, les difficultés pour monter les escaliers ;
- ✓ les difficultés ou besoins d'aide pour réaliser les tâches domestiques (courses, préparation des repas, gestion des tâches administratives courantes, prise des médicaments...) ;
- ✓ les difficultés ou besoins d'aide pour réaliser les soins personnels (toilette, habillage...).

Cette enquête a révélé qu'à 65 ans, les hommes et les femmes peuvent espérer vivre encore 5,5 ans sans incapacités. Les premières incapacités surviennent en moyenne à l'âge de 70 ans et correspondent à des limitations des fonctions physiques et sensorielles. Bien que celles-ci occupent les deux tiers des années restantes à vivre, elles restent bénignes car peuvent être compensées efficacement par des aides techniques, l'aménagement du domicile ou la rééducation. Selon l'enquête Statistique sur les Ressources et Conditions de Vie (SRCV) réalisée par l'INSEE en 2009, c'est à partir de 75 ans, que la majorité des personnes déclarent être limitées dans leurs activités quotidiennes. Ces limitations sont davantage préoccupantes, car peuvent être à l'origine d'une perte d'autonomie et nécessiter l'assistance d'une aide à domicile. Néanmoins, c'est véritablement à partir de 80 ans que le risque de perte d'autonomie pour la réalisation des tâches domestiques de la vie quotidienne et des soins personnels devient important. (30)

Au regard de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'amélioration de l'état de santé, l'âge de 60-65 ans n'est donc plus adapté aujourd'hui pour définir une personne âgée. Les personnes âgées de moins de 75 ans ont tendance de plus en plus à faire plus jeunes que leur âge. Les gériatres anglo-saxons ont ainsi défini plusieurs groupes d'âge pour répartir la population des personnes âgées de plus de 65 ans : le jeune âge (« young-old ») jusqu'à l'âge de 80 ans, le vieil âge (« old-old ») entre 80 et 85 ans et le grand âge (« oldest-old ») à partir de 85 ans. Devant ces constatations, il paraît donc plus légitime de qualifier une personne « âgée » à partir de 80 ans, et c'est cet âge qui est retenu actuellement par la communauté gériatrique. (31) Néanmoins, l'âge reste un critère insuffisant pour définir à lui seul une personne âgée. En effet, des personnes âgées jeunes peuvent être en mauvaise santé et des personnes âgées de plus de 75 ans encore en très bonne santé. Il convient donc davantage de prendre en compte la notion de vieillesse et considérer l'état de santé de la personne. (27)

### A4.1.2 Le vieillissement

---

Le vieillissement est un processus naturel, évolutif et inéluctable qui accompagne l'avancée en âge. Jaeger et Cherin définissent le vieillissement comme étant « l'ensemble des processus physiologiques et psychologiques qui modifient, après la phase de maturité, la structure et les fonctions de l'organisme d'un être vivant sous l'action du temps » (32). Il résulte à la fois de facteurs intrinsèques (facteurs génétiques) et de facteurs extrinsèques liés à l'environnement, auxquels s'ajoutent les effets des maladies subies. (33)

Les travaux de Rowe et Kahn (32) ont permis d'identifier trois modes de vieillissement :

- Le vieillissement réussi ou optimal (*successful aging*) correspond à un maintien ou à une atteinte minimale des capacités physiologiques fonctionnelles, ainsi qu'à une absence de pathologies. Malgré leur âge avancé, les personnes conservent globalement des capacités fonctionnelles proches de celles d'une personne adulte plus jeune.
- Le vieillissement usuel ou habituel (*usual aging*) se manifeste par des atteintes de certaines fonctions et organes plus importantes que celles observées au cours du vieillissement optimal, mais sans pathologies bien définies. Il résulte uniquement du vieillissement physiologique lié à l'âge. Il correspond à une diminution des capacités physiologiques de réserves, ainsi qu'à une diminution de l'efficacité des systèmes fonctionnels (système rénal, cardio-vasculaire, locomoteur...) et métaboliques de l'organisme assurant l'homéostasie du milieu intérieur. Il entraîne par conséquent une plus grande vulnérabilité du sujet vis-à-vis d'un stress extérieur, qui l'expose à un risque de décompensation fonctionnelle et donc à une aggravation de son état de santé.
- Le vieillissement pathologique (*pathological aging*) : en plus du vieillissement physiologique, celui-ci comprend les effets des comorbidités associées, dont la fréquence augmente avec l'âge : maladies cardio-vasculaires, maladies neuro-dégénératives (démences, dépression), atteintes de l'appareil locomoteur, troubles sensoriels, dénutrition. Même si le vieillissement reste associé au développement plus fréquent de comorbidités chez le sujet âgé, le vieillissement pathologique n'est pas une conséquence systématique du vieillissement physiologique. Il peut en effet se développer soit directement sur un terrain pathologique

survenu avant l'âge 65 ans, ou correspondre à une évolution défavorable du vieillissement physiologique lié à l'apparition de comorbidités.

Il est ainsi important de différencier le vieillissement physiologique qui est normal, du vieillissement pathologique, qui reste anormal. Par ailleurs, tous les individus ne sont pas égaux face à ce processus. Il existe une grande variabilité inter-individuelle, qui dépend finalement de l'état de santé de la personne et de ses antécédents médicaux et/ou chirurgicaux, mais aussi des facteurs environnementaux et socio-économiques. (31,32)

#### *A4.1.3 Des personnes polypathologiques*

---

Selon l'enquête Statistique sur les Ressources et Conditions de Vie (SRCV) réalisée par l'INSEE en 2009, la perception d'une bonne voire très bonne santé déclarée par les français diminue avec l'âge (30). Elle devient minoritaire chez les personnes âgées de plus de 65 ans en passant en moyenne de 60 % pour la tranche d'âge des 55-64 ans à 45 % pour la tranche d'âge des 65-74 ans, puis de 28 % sur la tranche d'âge des 75-84 ans à 23 % chez les personnes âgées de 85 ans et plus. Parallèlement, d'après cette même enquête, la proportion des personnes déclarant avoir des maladies chroniques augmente progressivement avec l'âge, en passant de 49 % pour les 55-64 ans à environ 60 % pour les personnes âgées de 65 à 74 ans, puis à 76 % pour les personnes âgées de 85 ans et plus. D'après l'Enquête Santé et Protection Sociale (ESPS) de l'Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé (IRDES), le nombre de maladies déclarées par les personnes âgées de plus de 65 ans s'élevait à 6, versus 3,4 pour la tranche d'âge des 40-64 ans (31,36).

Le terme « polypathologie » n'est pas défini de façon consensuelle et il ne faut pas le confondre avec celui de comorbidité, comme c'est souvent le cas dans la littérature (27). En effet, alors que la comorbidité est un concept issu d'une approche centrée sur la maladie, la polypathologie s'intègre dans une approche plus généraliste centrée sur le patient. Dans un article publié par Berrut et al., la polypathologie est définie comme étant « la coexistence d'au moins deux maladies chroniques, qui peuvent ou non être liées entre elles et sans référence à une maladie index » (34). A l'inverse, la notion de comorbidité fait référence à une maladie index et décrit les relations qu'entretiennent les pathologies chroniques entre elles chez un même individu. Une enquête

réalisée par l'INSEE sur la santé et les soins médicaux entre 1991 et 1992 rapportait que la polyopathie était très fréquente chez les personnes âgées, puisque 93 % des plus de 70 ans présentaient simultanément au moins 2 maladies et 85 % au moins 3 maladies (27). Ainsi, alors que le vieillissement n'est pas une pathologie en soi, il est donc tout de même associé à une augmentation de la prévalence des maladies chroniques.

#### *A4.1.4 Des personnes fragilisées*

---

Qu'il soit associé ou non à des comorbidités, le vieillissement est à l'origine d'une réduction des capacités fonctionnelles et d'adaptation, qui conduit ainsi naturellement la personne vers un état de fragilité, susceptible d'être déstabilisé sous l'effet d'un stress qu'il soit médical, psychologique ou social. D'après la Société Française de Gériatrie, la fragilité est aujourd'hui considérée comme étant un syndrome clinique et est présent dans tous les modes de vieillissement (35).

Winograd a identifié plusieurs facteurs favorisant le syndrome de **FRAGILITE** de la personne âgée, parmi lesquels ont été cités : les **F**acteurs génétiques, les **R**egroupements de pathologies, l'**A**bsence d'exercice physique, le **G**rand âge, l'**I**nsuffisance hormonale, la **L**ongue liste de médicaments (polymédication pouvant être à l'origine de iatrogénie), l'**I**mmunodéficience, les **T**roubles de l'alimentation et les facteurs **E**nvironnementaux (décès du conjoint, isolement social, faibles revenus, faible niveau d'instruction...) (36).

L'expression clinique du syndrome de fragilité peut s'exprimer de façon variable d'un individu à un autre par les symptômes suivants : une fatigue (psychique et physique), un amaigrissement, une déshydratation, une faiblesse musculaire, des troubles de la marche et de l'équilibre. Il constitue un signal d'alerte d'une évolution potentiellement défavorable de l'état de santé du patient. Il permet au clinicien d'évaluer un niveau de risque de mortalité et d'événements péjoratifs. Les conséquences du syndrome de fragilité les plus fréquemment observées comprennent le déclin fonctionnel, la chute, l'hospitalisation ou l'entrée en institution et le risque de mortalité (35).

Le mécanisme de déclin fonctionnel est en particulier décrit par la théorie de Jean-Pierre Bouchon dans son modèle dit du « 1+2+3 » (37).

Le « 1 » représente le vieillissement physiologique de l'organe. Selon Jean-Pierre Bouchon, le vieillissement physiologique n'est jamais responsable à lui seul d'une défaillance clinique de l'organe. Cependant, son association à une maladie déjà existante de l'organe vieillissant (représentée par le « 2 ») et potentiellement évolutive, peut conduire à la défaillance de celui-ci. Cette défaillance peut survenir plus rapidement que chez un adulte plus jeune à cause de l'effet du vieillissement : c'est le **schéma en « 1 + 2 »**.

Une autre situation représentée par le **schéma en « 1 + 2 + 3 »** peut également être observée. Elle implique la survenue d'une pathologie intercurrente représentée par le « 3 », qui déclenche l'évolution de la maladie 2. C'est la survenue de la pathologie 3, qui, sur un organe malade fragilisé par le vieillissement, déclenche la défaillance de l'organe. Jean-Pierre Bouchon illustre ce schéma par la situation clinique suivante qui explique un mécanisme de décompensation cardiaque : l'apparition d'un infarctus du myocarde ou d'une insuffisance cardiaque suite à l'évolution d'une coronaropathie ou d'une hypertension artérielle déclenchée par une anémie, un trouble du rythme ou encore une pneumopathie. Selon lui, la pathologie 3 pourrait aussi être à l'origine de la défaillance de l'organe sans que la pathologie 2 n'ait évoluée. Ces trois types de schémas peuvent être observés uniquement dans un mode de vieillissement pathologique.

Dans une situation de vieillissement physiologique, la survenue d'une pathologie intercurrente peut directement entraîner une défaillance de l'organe vieillissant : c'est le **schéma en « 1 + 3 »**. Cette pathologie est souvent extérieure à l'organe défaillant. Il cite en exemple le déclenchement d'une défaillance cardiaque par une anémie aiguë survenant sur un cœur « sain vieilli ». Il en résulte l'apparition d'une comorbidité.

C'est ainsi que le syndrome de fragilité expose le sujet âgé à un risque élevé de décompensation fonctionnelle d'organe, responsable d'une aggravation de leur état de santé, soit par l'apparition d'une comorbidité, soit par l'évolution d'une maladie déjà existante. Ce risque est finalement présent quel que soit le mode de vieillissement, que celui-ci se développe chez une personne en bonne santé ou chez une personne présentant des comorbidités.

## A4.2 Physiopathologie et étiologies de la carence martiale

---

La carence martiale résulte d'une perturbation de l'équilibre du métabolisme du fer. Celle-ci peut se manifester par deux mécanismes physiopathologiques différents, qui vont aboutir soit à une carence martiale dite absolue (CMA), soit à une carence martiale dite fonctionnelle (CMF). Il existe aussi des situations où ces deux mécanismes interviennent : on parle alors de carence martiale mixte (CMM).

### A4.2.1 La carence martiale absolue

---

La carence martiale absolue (CMA), encore appelée carence martiale vraie se manifeste lorsque les réserves en fer de l'organisme deviennent insuffisantes, voire sont épuisées et ne permettent plus de répondre aux besoins de l'organisme (24). La carence martiale s'installe progressivement par un mécanisme physiopathologique comportant trois étapes successives. 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 de la ferritinémie. 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. Enfin, les anomalies surviennent à un stade plus avancé, quand le fer libéré aux cellules devient insuffisant. L'anomalie la plus connue est l'anémie, mais la carence en fer est également à l'origine de manifestations non hématologiques que nous développerons dans un paragraphe suivant.

Les trois principales causes à l'origine d'une CMA peuvent être les suivantes :

- ✓ une carence d'apport, qui peut être elle-même liée, soit à des apports alimentaires insuffisants, soit à une malabsorption digestive ;
- ✓ une augmentation des besoins, liée à une augmentation de l'utilisation du fer, notamment pendant les périodes de croissance chez les enfants, chez la femme enceinte, ou encore suite à des dons de sang ;
- ✓ des pertes sanguines excessives d'origine gynécologiques ou digestives, qui sont non compensées par les apports alimentaires quotidiens. (38)

Chez le sujet âgé, les pertes sanguines d'origine digestive constituent l'étiologie la plus fréquente (39). Dans 40 à 60 % des cas, elles proviennent des parties hautes du tube digestif, dont les causes peuvent être : une oesophagite, une gastrite, un ulcère gastro-duodéal, une hernie hiatale. Une origine colique est retrouvée dans 15 à 30 % des cas et peut être due à des polypes, à un cancer colorectal, une angiodysplasie, une diverticulose ou encore à des hémorroïdes. Le saignement est le plus souvent asymptomatique et occulte (40). La prise au long cours d'aspirine ou d'anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) peut également favoriser la survenue de lésions du tube digestif à l'origine de saignements (41).

Les endoscopies digestives haute (oesogastroduodéoscopie) et basse (coloscopie) permettent de déterminer l'origine du saignement dans environ 70 % des cas (42). Une origine gynécologique liée à une tumeur bénigne ou maligne de l'utérus reste également possible chez la femme (39).

Après avoir éliminé l'étiologie fréquente d'un saignement chronique, la carence d'apport peut être envisagée. Celle-ci reste néanmoins peu incriminée dans l'apparition d'une carence martiale chez le sujet âgé. Toutefois, lorsqu'elle survient, elle peut être due à des apports alimentaires insuffisants liés à un contexte de dénutrition sévère, mais cela reste rare, ou le plus souvent à une malabsorption digestive (39,41). Cette dernière plus fréquente chez le sujet âgé est notamment due à l'atrophie physiologique de la muqueuse gastrique liée au vieillissement, qui entraîne l'apparition d'une achlorhydrie. En effet, l'augmentation du pH gastrique qui en résulte, affecte l'absorption du fer d'origine non-héminique ( $Fe^{3+}$ ), puisqu'il doit subir une étape de réduction en fer ferreux ( $Fe^{2+}$ ) nécessitant un pH acide pour pouvoir être absorbé. La prise au long cours de médicaments anti-acides, avec en particulier les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), dont la prescription est fréquente chez le sujet âgé, peut également être à l'origine d'un défaut d'absorption du fer en entraînant une modification du pH gastrique. La gastrite à *Helicobacter pylori* (*Hp*) représente une autre cause de malabsorption pouvant être à l'origine d'une carence martiale chez le sujet âgé (43). En effet, outre son implication dans la survenue d'un ulcère gastroduodéal ou d'un cancer gastrique à l'origine d'un saignement occulte, l'inflammation gastrique provoquée par la bactérie *Helicobacter pylori* pourrait entraîner une diminution de l'absorption intestinale du fer liée au développement d'une hypochlorhydrie et d'une atrophie de la muqueuse gastrique (44). Le mécanisme reste encore supposé, mais la responsabilité de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la survenue d'une carence martiale est aujourd'hui confirmée (45).

#### *A4.2.2 La carence martiale fonctionnelle*

---

La carence martiale fonctionnelle (CMF) est observée lorsque la mobilisation du fer depuis les réserves vers le pool circulant est compromise, malgré des réserves en fer suffisantes (12). Elle est associée à des pathologies qui s'accompagnent d'un syndrome inflammatoire. Les principales pathologies associées à ce type de carence sont : les infections aiguës et chroniques, qu'elles soient virales (VIH), bactériennes, parasitaires ou mycosiques, les cancers, qu'il s'agisse de tumeurs solides ou d'atteintes hématologiques, les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus, ainsi que certaines maladies chroniques (8), comme par exemple l'insuffisance rénale et les maladies inflammatoires de l'intestin comme la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (24). La prévalence des pathologies et des maladies chroniques augmentant avec l'âge, la CMF touche particulièrement les personnes âgées.

L'activation du système inflammatoire au cours de ces diverses pathologies se traduit par la production de médiateurs de l'inflammation, tels que certaines cytokines pro-inflammatoires, dont les Interleukines 1 et 6 (IL-1 et IL-6), le Tumor Necrosis Factor (TNF- $\alpha$ ) et l'Interféron-gamma (INF- $\gamma$ ). Ces médiateurs agissent à différents niveaux de l'organisme (foie, macrophages, moelle osseuse, globules rouges et reins) en entraînant des anomalies du métabolisme du fer et de l'érythropoïèse. (38) (Figure A6)

Parmi les cytokines pro-inflammatoires, c'est essentiellement l'Interleukine 6 (IL-6) qui est responsable des altérations du métabolisme du fer (8). Elle agit au niveau du foie en stimulant la production d'hepcidine, qui entraîne une séquestration du fer dans les macrophages et limite son absorption intestinale. 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.(38)

Les autres médiateurs de l'inflammation qui interviendraient dans la perturbation du métabolisme du fer sont le TNF- $\alpha$  et l'Interféron- $\gamma$ . Le TNF- $\alpha$  diminuerait la durée de vie des globules rouges en accélérant le processus d'érythrophagocytose par les macrophages. L'Interféron- $\gamma$  quant à lui, stimulerait l'entrée du fer dans les macrophages sous forme d'ions ferreux au niveau de la protéine

DMT1 et diminuerait la sortie du fer au niveau de la ferroportine. Le fer étant un élément indispensable à la survie et à la multiplication de la plupart des micro-organismes pathogènes, en situation inflammatoire, la séquestration du fer au niveau des macrophages pourrait correspondre à une réaction de défense de l'organisme vis-à-vis des agents infectieux (20). L'accumulation du fer dans les macrophages accroîtrait également leur pouvoir cytotoxique vis-à-vis des cellules tumorales (46).

Les mécanismes impliqués dans les anomalies de l'érythropoïèse font intervenir l'Interféron- $\gamma$ , le TNF- $\alpha$  et l'Interleukine-1. Ils agissent, soit au niveau de la moelle osseuse en inhibant la prolifération des précurseurs BFU-E et CFU-E de l'érythropoïèse, soit au niveau du rein en inhibant la synthèse de l'érythropoïétine (EPO), principal facteur de croissance qui intervient dans la régulation de l'érythropoïèse. (8,47)

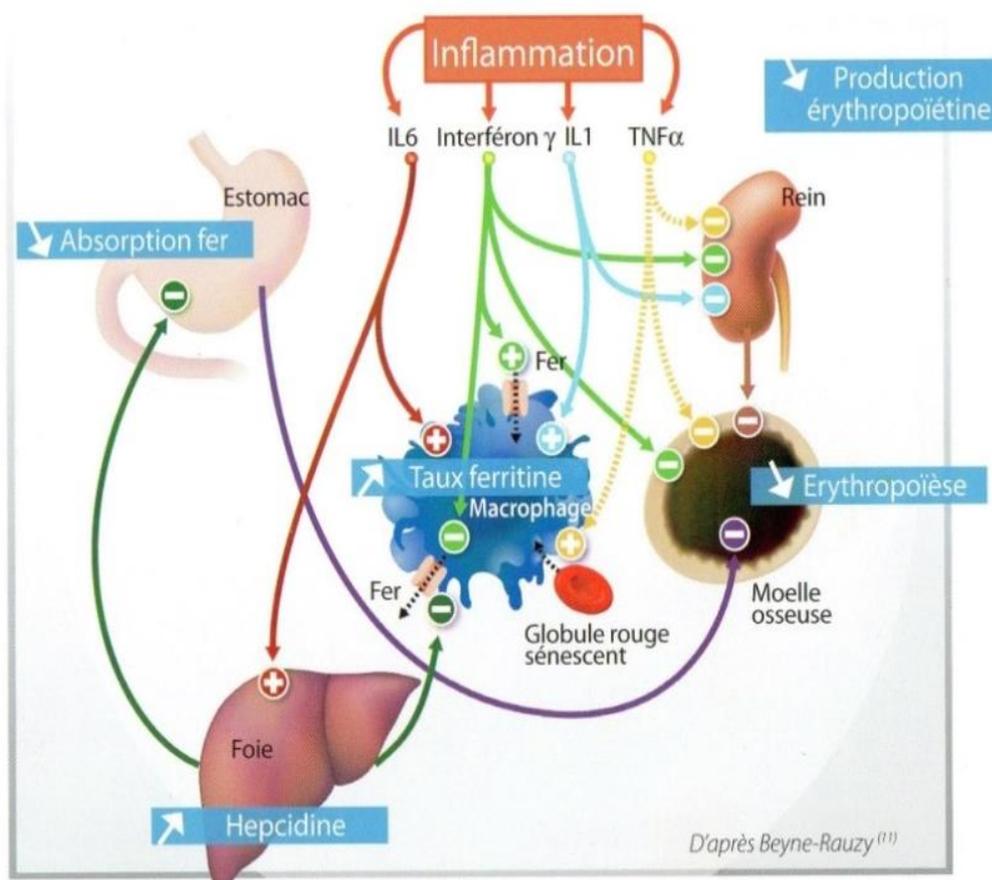


Figure A6 : Les mécanismes physiopathologiques de la carence martiale fonctionnelle d'après O. Beyne-Rauzy (47)

### *A4.2.3 La carence martiale mixte*

---

La carence martiale mixte (CMM) résulte de la coexistence d'une carence martiale absolue et d'une carence martiale fonctionnelle. L'origine de la carence est alors double puisqu'elle est liée à la fois au mécanisme inflammatoire et à un manque réel de fer, dû à une carence d'apport ou à des pertes sanguines importantes.

Cette situation clinique peut ainsi être observée en cas de maladies inflammatoires chroniques intestinales, de néoplasies digestives, d'ulcère de stress secondaire à une pathologie aiguë inflammatoire, d'insuffisance rénale chronique (pertes sanguines dans les filtres et les cathéters d'hémodialyse, besoins accrus en fer lors de traitement par EPO) et chez les patients atteints de cancers. Ce profil de carence martiale est particulièrement retrouvé en gériatrie en raison de la polyopathie qui est fréquente chez le sujet âgé. (38,39)

### *A4.3 Les signes cliniques*

---

La carence martiale est à l'origine d'une dystrophie des tissus épithéliaux, se manifestant par une altération des phanères (ongles et cheveux), une atteinte de la peau et une atrophie des muqueuses du tube digestif.

Les atteintes des phanères se traduisent par une fragilisation des ongles, qui deviennent striés, cassants, amincis, voire à l'extrême perdent leur convexité pour s'aplatir, puis s'incurver en forme de cuillère ; ce phénomène appelé *koïlonichie* s'observe au cours d'une carence martiale ancienne et non traitée. Les cheveux sont également fragilisés et deviennent secs et cassants. Les troubles cutanés se manifestent par une sécheresse de la peau et un prurit. L'atrophie des muqueuses buccales et digestives peut entraîner une glossite (inflammation de la langue avec atrophie des papilles linguales), une perlèche (atteinte inflammatoire des commissures des lèvres qui deviennent sèches et peuvent se fissurer), une gastrite atrophique et exceptionnellement, en cas de carence sévère et prolongée, une dysphagie oesophagienne peut apparaître. Cette dernière, connue sous le nom de syndrome de Plummer-Vinson est à l'origine de troubles de la déglutition. (1, 27, 45)

#### ***A4.4 Le diagnostic biologique de la carence martiale***

---

L'analyse semi-quantitative du fer médullaire après biopsie de moelle osseuse et coloration de Pearls est la méthode de référence, qui a été longtemps utilisée pour le diagnostic de la carence en fer (5). Mais en raison du caractère invasif et traumatique du geste, celle-ci n'est plus que rarement utilisée. 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.

##### ***A4.4.1 Les marqueurs du métabolisme du fer***

---

Les marqueurs du métabolisme du fer permettent d'explorer les trois compartiments du métabolisme du fer dans l'organisme : le compartiment des réserves par le dosage de la ferritine sérique, le compartiment de transport par le dosage du coefficient de saturation de la transferrine et le compartiment fonctionnel par le récepteur soluble de la transferrine.

###### **❖ *Le fer sérique et la transferrine***

Les dosages plasmatiques du fer et de la transferrine permettent d'explorer le compartiment circulant. Chez l'adulte, les valeurs usuelles du fer plasmatique sont comprises entre 10 et 30  $\mu\text{mol/L}$  ; celles de la transferrine se situent entre 2 et 4 g/L. Le dosage isolé du fer sérique a peu d'intérêt, car sur une même journée, les variations intra-individuelles de la concentration plasmatique en fer sont très importantes. En effet, celles-ci peuvent varier du simple au double à cause de l'existence d'un cycle nyctéméral du fer dans l'organisme et de brusques variations inexplicables. L'évaluation du fer circulant s'effectue 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 (38) :

$$\begin{aligned} \text{CTFT } (\mu\text{mol/L}) &= \text{Transferrine (g/L)} \times 25 \\ \text{CST } (\%) &= [\text{Fer sérique } (\mu\text{mol/L}) / \text{CTFT}] \times 100 \end{aligned}$$

Le CST permet de mesurer la biodisponibilité plasmatique du fer pour les cellules. 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 ; à l'inverse, une saturation supérieure à 45 % reflète le début d'une surcharge en fer. Une saturation de la transferrine en dessous de 16 % indique une carence en fer à un stade avancé. (49)

### ❖ *La ferritine sérique*

Le dosage de la ferritine sérique ou ferritinémie reflète les stocks tissulaires en fer de l'organisme. Un taux de ferritine sérique de 1 µg/L correspond approximativement à 10 mg de fer en réserve. Contrairement au fer sérique et à la transferrine, la ferritine sérique ne présente pas de cycle nyctéméral, mais les valeurs normales varient en fonction de l'âge et du sexe. Elle est physiologiquement plus élevée chez l'homme que chez la femme.

Une baisse anormale de la ferritinémie constitue un signe relativement spécifique et précoce d'une carence martiale. En effet, la ferritine est le premier paramètre à diminuer en cas de carence, avant les modifications des marqueurs permettant d'évaluer le fer circulant (CST et CTFT) et une hypoferritinémie traduit toujours une carence en fer.

En revanche, une ferritine normale ou augmentée ne permet pas d'exclure une carence en fer, notamment dans un contexte inflammatoire où sa concentration plasmatique s'élève, puisque la ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation (46). Elle se trouve ainsi directement augmentée indépendamment et au-delà des réserves en fer de l'organisme. Dans ces situations, la ferritine ne reflète donc plus strictement les réserves en fer de l'organisme ce qui complique le diagnostic. La ferritine peut être également augmentée dans d'autres situations cliniques sans qu'il y ait nécessairement un syndrome inflammatoire associé, notamment en cas de cytolysé hépatique et musculaire, de diabète décompensé, d'éthylisme, d'hyperthyroïdie et de certains syndromes métaboliques (38). Ainsi, dans ces situations, l'interprétation de la valeur normale inférieure de la ferritine pour le diagnostic d'une carence en fer doit prendre en compte le contexte clinique du patient. A l'heure actuelle, il n'existe pas une valeur seuil commune de ferritinémie permettant le diagnostic de la carence martiale pour toutes ces situations complexes où la ferritine est faussement élevée. Mais plusieurs recommandations ont été émises en fonction des indications thérapeutiques et notamment en néphrologie, cardiologie, oncologie, et gastro-entérologie.

De plus, les normes de la ferritine varient en fonction des laboratoires d'analyse médicale (variations de 5 à 12 %) et des kits de dosage utilisés.

#### ❖ *Le récepteur soluble de la transferrine*

Le récepteur soluble de la transferrine (Rs-Tf) retrouvé dans le sérum est un marqueur relativement récent du métabolisme du fer. Son dosage permet d'explorer le compartiment fonctionnel et reflète l'avidité cellulaire en fer pour l'érythropoïèse. Il correspond à la forme tronquée monomérique du récepteur cellulaire de la transferrine qui a perdu ses domaines cytoplasmiques et transmembranaires. Il est obtenu par un clivage protéolytique de la forme membranaire. Il a une distribution ubiquitaire mais est particulièrement exprimé sur la membrane des cellules de la lignée érythroblastique.

La concentration plasmatique des récepteurs solubles de la transferrine est directement proportionnelle à la quantité totale des récepteurs membranaires. Le nombre des R-Tf à la surface des cellules est lui-même régulé de façon positive par la carence en fer et l'activité érythropoïétique. Ainsi, la concentration en Rs-Tf augmente proportionnellement à la diminution des réserves en fer tissulaires ; cela rend donc son dosage potentiellement intéressant dans le diagnostic de la carence martiale.

De plus, le Rs-Tf a pour avantage de ne pas être influencé par l'inflammation ou la cytolyse. De ce fait, son dosage pourrait permettre d'affiner le diagnostic d'une carence martiale dans un contexte de syndrome inflammatoire, puisqu'ils sont augmentés en situation de carence martiale absolue et mixte, mais restent stables en cas de carence martiale fonctionnelle (Tableau A2). Cependant, peu d'études ont été réalisées chez le sujet âgé et il existe une variabilité biologique inter-individuelle en fonction de l'âge. En effet, la concentration des Rs-Tf sont généralement plus faibles chez le sujet âgé. A l'inverse, les taux des Rs-Tf sont augmentés dans certaines situations telles que les anémies hémolytiques, les carences en vitamine B12 et en folates. D'autre part, la réalisation de son dosage dans les laboratoires reste difficile en routine en raison du coût élevé du dosage et d'une hétérogénéité des résultats due à une absence de standardisation internationale et à des valeurs de référence qui dépendent du système immunologique utilisé. (23, 26)

Certaines études recommandent d'utiliser l'index Rs-Tf/Log ferritine ; celui-ci serait plus performant pour diagnostiquer une carence martiale en situation inflammatoire que le dosage des récepteurs solubles seuls. (38) En particulier, une étude réalisée en 2010 à l'hôpital Emile Roux à

Paris chez des patients hospitalisés et âgés de plus de 70 ans, a confirmé l'intérêt de cet index pour le diagnostic d'un déficit en fer chez les sujets âgés présentant un syndrome inflammatoire (50).

#### *A4.4.2 Les dernières recommandations de la HAS*

---

Les examens du métabolisme du fer à réaliser pour le diagnostic de la carence martiale ont été réévalués par la Haute Autorité de Santé et ont fait l'objet d'un rapport publié en mars 2011, suite à la réalisation d'un travail collectif et multidisciplinaire d'un groupe de professionnels de santé, qui a abouti à des recommandations consensuelles.

En cas de suspicion de carence en fer, la HAS recommande en première intention et quel que soit le contexte clinique, le dosage de la ferritine sérique seul, puisqu'une ferritine basse inférieure aux valeurs normales de référence suffit pour affirmer le diagnostic de carence martiale (absolue).

En deuxième intention, dans des situations pathologiques plus complexes, lorsque le dosage de la ferritine seul n'est pas contributif (valeur de la ferritine normale ou élevée), en particulier en cas de maladie inflammatoire, d'insuffisance rénale chronique et d'affections malignes, la HAS préconise d'associer le dosage du fer sérique couplé à celui de la transferrine, afin de calculer le coefficient de saturation de la transferrine (CST). Si ce dernier est abaissé, il permettra de mettre en évidence une carence martiale. Il sera légèrement abaissé en cas de carence martiale fonctionnelle (compris entre 10 et 20 %) mais très abaissé en cas de carence martiale absolue (< 10 %) et se comporte de façon variable en cas de carence mixte. Elle recommande également le dosage des marqueurs de l'inflammation comme par exemple la CRP, qui se trouve augmentée en situation de carence martiale fonctionnelle.

Elle ne recommande en aucun cas le dosage du fer sérique seul ou le dosage du fer sérique associé 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, même en situation complexe, en raison des résultats très hétérogènes et d'un faible niveau de preuve des différentes études rapportées par la littérature sur le sujet. Elle autorise le dosage des récepteurs solubles de la transferrine à de rares situations d'hématologie spécialisée. D'autre part, la HAS recommande de respecter certaines conditions de prélèvements et de dosages. Les prises de sang doivent être réalisées le matin et à jeun en particulier pour les dosages

du fer sérique et de la transferrine, en raison des variations importantes du fer au cours de la journée et à distance d'une inflammation aiguë.

Marqueurs biologiques du métabolisme du fer	CMA	CMF	CMM
<b>Fer sérique</b>	↓	↓	↓
<b>Transferrine</b>	↑	↓ ou N	↓, N ou ↑
<b>CST</b>	↓↓↓	↓	↓↓↓
<b>Ferritine</b>	↓	N ou ↑	↓, N ou ↑
<b>Rs-Tf</b>	↑	N	↑
<b>Marqueurs inflammatoires</b>	N	↑	↑

Tableau A2 : Variations des marqueurs du métabolisme du fer en fonction des différents profils de carence martiale d'après les recommandations de la HAS de 2011 (38).

**CMA** : Carence Martiale Absolue ; **CMF** : Carence Martiale Fonctionnelle ; **CMM** : Carence Martiale Mixte ; **CST** : Coefficient de Saturation de la Transferrine ; **Rs-Tf** : Récepteurs solubles de la Transferrine ; **N** : valeur normale\* ; ↑ : valeur augmentée\* ; ↓ : valeur diminuée\*.

\*Par rapport aux valeurs biologiques de référence qui dépendent des laboratoires d'analyses médicales et des techniques utilisées.

## ***A4.5 Conséquences hématologiques : les anémies par troubles du métabolisme du fer***

### ***A4.5.1 Définition d'une anémie***

L'anémie est définie par une diminution du taux d'hémoglobine circulante en dessous des valeurs limites considérées comme normales. Celles-ci ont été fixées en 1968 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en fonction de l'âge et du sexe. Ainsi chez l'adulte âgé de plus de 14 ans, on parle d'anémie pour une concentration en hémoglobine en dessous de 13 g/dl chez l'homme et 12 g/dl chez la femme. (51)

Les valeurs seuils de référence définies par l'OMS restent les mêmes chez les personnes âgées : taux d'hémoglobine inférieurs à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme (52). Les hommes ont un taux d'hémoglobine plus élevé que chez la femme en raison d'une stimulation de l'érythropoïèse par les androgènes (53). Chez les femmes, la masse globulaire plus basse peut s'expliquer par les pertes sanguines menstruelles. Compte tenu de l'altération progressive des fonctions testiculaires avec l'âge entraînant une diminution de la testostérone chez l'homme, et de l'arrêt brutal des fonctions ovariennes à la ménopause (54), les taux d'hémoglobine pourraient se

modifier avec l'avancée en âge. C'est ainsi que dans la littérature, les valeurs seuils de référence pour définir l'anémie chez la personne âgée font l'objet de controverses. Certains auteurs suggèrent une valeur seuil commune pour définir l'anémie chez les personnes âgées. Selon Lemaire et al., cette valeur seuil pourrait être portée à 12 g/dL pour les deux sexes (39) ; de son côté Guralnik et al. propose une valeur seuil commune de 13 g/dL (55). Même s'il existe bien une diminution quantitative des progéniteurs et des précurseurs de la lignée érythroïde, l'érythropoïèse à l'état basal reste conservée chez les sujets âgés « sains » de plus de 70 ans, avec un taux d'hémoglobine moyen seulement diminué de 0,3 à 0,4 g/dL par rapport aux sujets plus jeunes (39). En revanche, il existe une altération des mécanismes de régulation de l'érythropoïèse lié au vieillissement médullaire, qui aboutit à une diminution de la vitesse de répllication des cellules souches hématopoïétiques. Cela entraîne chez le sujet âgé une moins bonne réponse aux stimulations de l'érythropoïèse, notamment en situation de stress aiguë (hémorragie, hypoxie), ce qui se traduit par une réticulocytose moins importante et décelée dans le temps. Ainsi, les critères de l'OMS restent appropriés chez le sujet âgé. Une baisse du taux d'hémoglobine n'étant pas une conséquence physiologique du vieillissement, l'anémie sénile n'existe pas. Toute anémie chez la personne âgée ne doit donc pas être banalisée mais toujours considérée comme pathologique et nécessite la recherche d'un bilan étiologique approfondi.(52)

#### *A4.5.2 Physiopathologie*

---

Les troubles de l'érythropoïèse apparaissent lorsque la quantité de fer apportée aux érythrocytes ne permet plus d'assurer une érythropoïèse efficace. La carence en fer entraîne une diminution progressive de la synthèse de l'hémoglobine des érythrocytes, alors que les divisions cellulaires sont maintenues. Le contenu en hémoglobine des globules rouges diminue ce qui se traduit dans un premier temps par le développement d'une hypochromie, puis les globules rouges diminuent progressivement de taille ce qui entraîne l'apparition d'une normocytose puis d'une microcytose. La durée de vie des globules rouges étant de 120 jours, les globules rouges nouvellement formés ne se substitueront que progressivement aux globules rouges normaux. Ces anomalies n'apparaissent donc pas immédiatement dans le sang. Le stade ultime de la carence en fer survient après plusieurs mois avec l'apparition d'une anémie. Il est donc important de différencier la carence en fer de l'anémie puisqu'une carence en fer n'entraîne pas systématiquement une anémie, si la carence en fer est correctement traitée et suffisamment tôt.

### *A4.5.3 Caractérisation biologique d'une anémie*

---

Le diagnostic biologique d'anémie est posé devant la réalisation d'un hémogramme ou Numération Formule Sanguine (NFS). Celui-ci permet de réaliser une analyse quantitative des éléments figurés du sang : globules rouges, globules blancs et plaquettes. Le prélèvement sanguin est réalisé si possible le matin chez un patient à jeun. L'analyse de l'échantillon sanguin est effectuée par un automate, qui mesure le taux d'hémoglobine, le nombre d'érythrocytes, et l'hématocrite (= volume occupé par les globules rouges dans un volume donné de sang). Il calcule ensuite à partir de ces paramètres les constantes érythrocytaires suivantes :

- ✓ Le Volume Globulaire Moyen (VGM = hématocrite/érythrocytes), exprimé en femtolitre (fL) donne le volume moyen d'un érythrocyte ; celui-ci traduit le degré de maturation des érythroblastes dans la moelle et dépend du nombre de divisions cellulaires. Il permet de définir le caractère microcytaire, normocytaire ou macrocytaire de l'anémie. Ainsi lorsqu'une diminution de l'hémoglobine est associée, on parlera d'anémie normocytaire pour un VGM compris entre 80 et 100 fL. Au-delà de ces valeurs, l'anémie est dite microcytaire pour un VGM inférieur à 80 fL ou macrocytaire pour un VGM supérieur à 100 fL.
- ✓ La Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH = (hémoglobine/hématocrite) x 100) exprimée en gramme par litre (g/L) ou pourcentage (%), donne la concentration moyenne d'hémoglobine dans les érythrocytes. L'anémie est qualifiée de normochrome lorsque les valeurs sont normalement comprises entre 32 et 35 g/dL ; elle est dite hypochrome lorsque la CCMH est inférieure à 32 g/dL.
- ✓ La Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (TCMH = hémoglobine/érythrocyte) exprimée en picogramme (pg) donne la masse moyenne d'hémoglobine contenue dans un érythrocyte. Les valeurs normales sont comprises entre 27 et 32 pg.
- ✓ Le taux de réticulocytes permet d'évaluer la capacité de production médullaire et ainsi de déterminer la nature centrale (arégénérative) ou périphérique (régénérative) de l'anémie. Les anémies centrales sont définies pour un taux de réticulocytes inférieur à 120 G/L et sont dites arégénératives. Elles témoignent d'un défaut de production médullaire de la lignée des rouges. Les anémies périphériques ou régénératives sont définies pour un taux de réticulocytes supérieur à 120 G/L, ce qui indique une production médullaire érythrocytaire normale.

L'analyse de ces constantes érythrocytaires permet de rechercher le profil biologique de l'anémie qui permettra d'orienter le diagnostic étiologique. Une étude qualitative par la réalisation d'un frottis peut également aider au diagnostic en mettant en évidence des anomalies de forme ou de coloration de l'hématie, reflétant un défaut de synthèse de l'hémoglobine.

	<b>Microcytaire Hypochrome</b>	<b>Normocytaire Normochrome</b>	<b>Macrocytaire Normochrome</b>
<b>VGM</b>	< 80 fL	80-100 fL	> 100 fL
<b>CCMH</b>	< 32 g/L	32-35 g/L	32-35 g/L
<b>TCMH</b>	< 27 pg	27-32 pg	27-32 pg
<b>Réticulocytes</b>	< 120 G/L	< 120 G/L ou > 120 G/L	

*Tableau A3 : Profils biologiques des anémies.*

#### *A4.5.4 Profils biologiques des anémies ferriprive et inflammatoire*

La carence martiale absolue est à l'origine de l'anémie ferriprive, qui est typiquement microcytaire, hypochrome et arégénérative. Dans une situation de carence martiale fonctionnelle, on parle d'anémie inflammatoire ou d'anémie des maladies chroniques. Elle est typiquement normocytaire normochrome arégénérative ; elle peut évoluer dans un second temps vers une anémie microcytaire et hypochrome si l'inflammation persiste. Elle est souvent modérée (taux d'hémoglobine de 9-10 g/dL) alors que l'anémie ferriprive est plus sévère.

L'anémie mixte est plus volontiers microcytaire que l'anémie inflammatoire seule, normochrome puis hypochrome et arégénérative. Elle est également plus sévère que les anémies inflammatoires seules. (38)

#### *A4.5.5 Epidémiologie et étiologies*

---

Avec une prévalence mondiale estimée en 2005 par l'OMS à 23,9 % chez la personne âgée, l'anémie est le problème hématologique le plus fréquent en gériatrie (56). La prévalence de l'anémie augmente avec l'âge : alors que 11 % des hommes et 10,2 % des femmes sont concernés après 65 ans, celle-ci est doublée après 85 ans avec plus de 20 % des sujets concernés (55). D'autres facteurs influencent la prévalence de l'anémie chez le sujet âgé : le faible niveau socio-économique, l'institutionnalisation et la présence de comorbidités (57). En effet, chez le sujet âgé institutionnalisé en maison de repos ou à l'hôpital, la prévalence de l'anémie est comprise entre 40 et 50 % (58). Chez le sujet âgé, une anémie modérée est le plus souvent rencontrée. D'après les résultats d'une étude prospective italienne réalisée en 2010 sur 8700 patients âgés de plus de 65 ans, 11,8 % des patients anémiés avaient un taux d'hémoglobine compris entre 10 et 12 g/dL (58).

L'étude américaine du National Health And Nutrition Examination Survey III (NHANES III), réalisée entre 1991 et 1994, est la principale étude qui s'est intéressée aux étiologies des anémies chez les personnes âgées de 65 ans et plus vivant en communauté (55). Elle constitue la base de données la plus complète et est citée par la plupart des auteurs de la littérature.

Les résultats de cette étude ont rapporté qu'un tiers des anémies des personnes âgées (34,3 %) était lié à une carence nutritionnelle. Une carence en fer, seule ou associée à une carence en folates (vitamine B9) et/ou vitamine B12, était présente chez 20 % des patients ; dans la majorité des cas (16,6 %), il s'agissait d'une carence en fer isolée. Les carences en folates et/ou vitamines B12 concernaient 14,3 % des personnes âgées anémiées.

Une anémie inflammatoire liée à une maladie chronique (à l'exclusion de l'insuffisance rénale) concernait 19,7 % des patients.

Une anémie liée à une insuffisance rénale chronique concernait 12,5 % des patients ; dans 4,3 % des cas celle-ci était également associée à une anémie inflammatoire.

Enfin, pour plus d'un tiers (33,6 %) des sujets âgés anémiés, aucune cause n'a été retrouvée. Ces anémies ont été classées dans la catégorie des anémies d'origine indéterminée, qui inclut probablement un certain nombre d'anémies liées à un syndrome myélodysplasique.

Compte-tenu de l'implication de la CMF dans le développement de l'anémie inflammatoire, ces résultats montrent finalement que la majorité des anémies des personnes âgées (44 %) sont liées à des troubles du métabolisme du fer.

Deux autres études françaises se sont intéressées aux étiologies des anémies du sujet âgé. L'étude de Serraj et al. (40) réalisée en 2008 chez 300 patients âgés de plus de 65 ans hospitalisés dans les services de médecine interne et de gériatrie du CHRU de Strasbourg, a donné des résultats similaires avec une prédominance d'anémies liées à une maladie chronique (30 %) et d'anémies carencielles (28 %). Les autres causes d'anémies qui ont été retrouvées étaient l'insuffisance rénale (9 %), les hémorragies (7 %), et les myélodysplasies (5 %). Cette étude a rapporté également une part importante d'anémie d'origine indéterminée (21 %).

L'étude de Roth et al. (59) réalisée entre 2007 et 2008, chez 127 patients anémiés et hospitalisés dans le service de gériatrie du centre hospitalier Princesse-Grace de Monaco, a retrouvé les mêmes principales causes d'anémie, mais dans des proportions différentes, avec une prédominance d'anémie liée à une insuffisance rénale (82 % des patients), et d'anémies carencielles (62 %), dont 42 % d'anémies ferriprives. Les anémies inflammatoires étaient minoritaires et présentes chez 26 % des patients seulement.

#### *A4.5.6 Signes cliniques*

---

Les signes cliniques de l'anémie n'apparaissent que lorsque l'anémie est importante. Ils s'associent aux signes cliniques liés à la carence martiale qui ont été développés dans un paragraphe précédent. Les symptômes sont inconstants et plus ou moins marqués selon les individus. Ils dépendent notamment de la rapidité d'installation et de l'intensité de l'anémie, ainsi que du terrain physiopathologique (2). Les signes cliniques de l'anémie peuvent associer les signes liés à l'hypoxie tissulaire et des signes liés à un mécanisme compensatoire (38). Ils se manifestent par une pâleur cutanéomuqueuse, une asthénie, des céphalées, des vertiges, une diminution des performances physiques, des palpitations, mais aussi une dyspnée d'effort puis de repos, des lipothymies voire des syncopes, une tachycardie, un angor d'effort et des oedèmes des membres inférieurs (60). Ces derniers signes cliniques peuvent témoigner d'une insuffisance cardiaque et disparaîtront après correction de l'anémie. Une asthénie intense, une dyspnée d'effort, une tachycardie et des troubles respiratoires sont les signes de gravité témoignant d'une mauvaise tolérance de l'anémie.

Cependant, les anémies par trouble du métabolisme du fer sont souvent bien tolérées car la baisse du taux d'hémoglobine est progressive, et pour les anémies inflammatoires, le plus souvent peu

profonde (46). De plus, les patients anémiés peuvent s'adapter en réduisant leur activité physique. Ainsi, l'anémie est souvent découverte tardivement.

Chez la personne âgée, les symptômes classiques de l'anémie (asthénie, pâleur, tachycardie, et dyspnée) sont rarement retrouvés. Ces symptômes peuvent en effet facilement passer inaperçus : une asthénie peut par exemple se révéler tardivement si le patient limite son activité physique ; la tachycardie peut être masquée par un traitement simultané par  $\beta$ -bloquant ou encore la pâleur cutanée fréquente chez la personne âgée, peut ne pas alerter le clinicien. La présentation clinique de l'anémie est souvent atypique (39). Elle peut se manifester par des symptômes variés pouvant correspondre à des décompensations de pathologies cardiaques ou neurologiques liées à l'hypoxie tissulaire : insuffisance cardiaque, syndrome coronarien aigu, troubles du rythme ou de conduction, hypotension orthostatique, confusion, céphalées, troubles cognitifs, difficultés de concentration, aggravation d'une démence, malaises, chutes... Elle peut également se révéler par un unique symptôme comme par exemple une fatigue inexpliquée. De plus, les nombreuses comorbidités chez la personne âgée rendent le diagnostic difficile, car les symptômes sont souvent intriqués à ceux des autres pathologies. (40,61)

#### *A4.5.7 Impact de l'anémie chez la personne âgée*

---

Constituant un facteur fréquent de décompensation d'organes, à l'origine de nombreuses complications notamment cardiovasculaires et neurologiques, l'anémie pose un problème de santé public majeur chez le sujet âgé, car elle est associée à un mauvais pronostic fonctionnel et vital (58), et entraîne une altération de la qualité de vie des patients (62).

En effet, chez les personnes âgées, elle est à l'origine d'une augmentation du risque de mortalité. L'étude d'Izaks et al., menée aux Pays-Bas sur une période de dix ans (1986-1996) incluant 1016 personnes âgées de 85 ans et plus vivants en communauté, a montré que le risque de mortalité était de 1,60 chez les femmes et de 2,29 chez les hommes souffrant d'anémie par rapport aux personnes non-anémiques (52). Une autre étude, incluant 3607 participants âgés de 71 ans et plus, a montré que le taux de mortalité chez les patients anémiés était de 37 % versus 22,1 % chez les patients non anémiés (63). Chez les personnes âgées, la survenue d'une anémie est associée à une augmentation du risque de mortalité même en l'absence de comorbidités associées (52).

Elle constitue ensuite un facteur de risque d'hospitalisation. D'après l'étude de Culleton et al. réalisée sur 17 030 personnes vivants en communauté et âgées de 66 ans et plus, le risque de

première hospitalisation est plus élevée chez les personnes présentant une anémie par rapport aux personnes non anémiées (64). Lorsqu'elle est découverte au cours d'une hospitalisation, l'anémie est également associée à une augmentation de la durée de séjour (63).

L'anémie est également associée à une limitation des fonctions physiques entraînant en particulier une majoration significative du risque de chute (65), quel que soit le mode de vie du patient (domicile, institution ou patient hospitalisé). L'étude de Penninx et al. réalisée en 2005, rapportait une incidence plus importante de chutes répétées en cas d'anémie chez les personnes âgées de 65 à 88 ans (66). Avec une incidence de 38,3 % chez les personnes anémiées versus 19,6 % chez les personnes non anémiées, le risque de chutes récurrentes était en effet multiplié par 1,91 en cas d'anémie (67). Le risque de complications traumatiques suite à une chute est par conséquent également augmenté (58). Cependant, d'après les données de la littérature, et notamment les recommandations de la société scientifique de médecine générale pour la prévention des chutes chez les personnes âgées (66), l'anémie ne fait pas partie de la liste des facteurs de risque à prendre en compte pour évaluer le risque de chute.

#### ***A4.6 Les conséquences non hématologiques***

---

Au-delà de son implication bien connue dans la survenue d'une anémie, la carence en fer peut être également associée à d'autres pathologies ou symptômes telles que la fatigue, le syndrome des jambes sans repos, les troubles cognitifs et l'insuffisance cardiaque.

##### ***A4.6.1 La fatigue***

---

La fatigue est un symptôme relativement fréquent qui toucherait d'après la littérature 14 à 27 % de la population adulte française consultant en médecine générale (61). En gériatrie, la fatigue fait partie des signes cliniques responsables du syndrome de fragilité. Plusieurs études menées dans la population non gériatrique, ont montré l'effet bénéfique d'une supplémentation en fer sur l'amélioration de ce symptôme chez des femmes carencées sans anémie.

L'étude de Verdon et al. (68) a étudié le bénéfice apporté d'une supplémentation orale de fer chez des femmes non anémiques, présentant une fatigue d'origine indéterminée et une ferritine < 50 µg/L. Cette étude a inclus 144 femmes, qui ont été traitées en double aveugle, soit par 80 mg de

fer par jour, soit par placebo. La fatigue a été évaluée sur une échelle visuelle analogique de 10 points. Après 1 mois de traitement, 29 % des femmes qui recevaient un traitement par fer per os ont ressenti une diminution de leur fatigue, contre 13 % dans le groupe placebo. Une deuxième étude en double aveugle contre placebo réalisée par Vaucher et al. (69) a confirmé ces résultats après 3 mois de traitement de fer per os à la dose de 80 mg/jour. Une diminution de la fatigue a été observée chez 47,7 % des patients traités par fer, contre 28,8 % pour le groupe placebo.

#### *A4.6.2 La diminution des performances physiques*

---

La carence en fer peut être à l'origine d'une diminution des performances physiques (70). Les études de Brownlie réalisées entre 2002 et 2004, ont montré une amélioration de la performance aérobique et de l'endurance musculaire chez des femmes carencées sans anémie et ayant reçues une supplémentation martiale pendant 6 semaines (71). Ces résultats ont été confirmés chez des femmes sportives par l'étude de Hinton réalisée en 2007.

#### *A4.6.3 Le syndrome des jambes sans repos*

---

Le syndrome des jambes sans repos (Restless Legs Syndrome) est une pathologie neurologique fréquente, qui toucherait en France 8,5 % de la population générale (72) et 10 à 20 % des personnes âgées (73,74). Ce syndrome altère la qualité de vie des patients en entraînant des troubles du sommeil (insomnie d'endormissement) et par la suite une somnolence et une fatigue diurne. Il est caractérisé par la coexistence des quatre critères cliniques suivants (72) :

- ✓ des troubles sensitifs des membres inférieurs à type de crampes, fourmillements, et brûlures à l'origine de douleurs et d'une sensation d'inconfort,
- ✓ la survenue ou l'aggravation de ces douleurs au repos,
- ✓ une majoration des troubles le soir ou la nuit, à l'origine de troubles de l'endormissement ou du sommeil,
- ✓ une amélioration par le mouvement de la jambe et en particulier par la marche.

Le mécanisme physiopathologique retenu à l'heure actuelle correspond à une insuffisance dopaminergique (61). Le fer étant impliqué dans la synthèse de la dopamine en tant que cofacteur de l'enzyme tyrosine hydroxylase, une carence en fer au niveau du système nerveux central pourrait être impliquée dans la survenue de ce syndrome (72). D'après les recommandations européennes (75), les traitements de première intention pour la prise en charge thérapeutique de ce

syndrome sont représentés par les agonistes dopaminergiques (rotigotine, ropinirole, pramipexole) et certains antiépileptiques (gabapentine et prégabaline). Certains auteurs recommandent également d'associer une supplémentation en fer (61). Cependant, le bénéfice apporté par une supplémentation en fer sur l'amélioration de ce syndrome reste controversé dans la littérature, car les études ayant évaluées son efficacité n'ont pas toutes rapporté de résultats statistiquement significatifs. Au regard de ces études, les recommandations européennes ont conclu qu'une supplémentation en fer restait potentiellement efficace pour le traitement à court-terme du syndrome des jambes sans repos (75).

#### *A4.6.4 Sur les fonctions cognitives et thymiques*

---

Le rôle du fer sur les fonctions cognitives a fait l'objet de travaux de recherche spécifiques. D'après l'étude de Konofal et al. (76), une carence en fer affecterait le développement du système nerveux central chez les enfants, en entraînant des troubles de l'attention, de la mémoire et des problèmes de comportement (suractivité). Le mécanisme en cause serait là encore 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.

Le lien potentiel entre la carence en fer et la survenue de troubles cognitifs a également été étudié chez les personnes âgées. L'étude de Yavuz et al. réalisée en 2012, a en particulier mis en évidence une influence négative de la carence en fer sur les fonctions cognitives (77). En effet, cette étude a montré que la diminution des scores MMS permettant d'évaluer les fonctions cognitives, était significativement corrélée à la présence d'une carence martiale en l'absence d'anémie. Un lien potentiel entre la carence en fer et la dépression est également évoqué dans la littérature (61).

#### *A4.6.5 L'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 (61). L'étude d'Anker et al. (78) a montré qu'une supplémentation en fer par voie intraveineuse chez des patients présentant une insuffisance cardiaque associée à une carence martiale avec ou sans anémie, améliorait les symptômes de l'insuffisance cardiaque et la qualité de de vie des patients.

## ***A4.7 Le traitement de la carence martiale***

---

La prise en charge thérapeutique de la carence martiale repose sur une supplémentation en fer par voie orale ou injectable accompagnée du traitement de l'étiologie lorsque celui-ci est possible. En effet, une correction prolongée de la carence sera impossible tant que la cause persiste (12).

### ***A4.7.1 Le fer par voie orale***

---

Le traitement de première intention de la carence en fer repose sur une supplémentation par voie orale sous forme de sels ferreux, qui sont mieux absorbés que les sels ferriques (2). Il existe plusieurs spécialités de fer disponibles sur le marché, qui diffèrent entre elles par la quantité de fer et le type de sel qu'elles contiennent (sulfate, gluconate, ascorbate ou fumarate ferreux), l'adjonction pour certaines de vitamine B9 ou de vitamine C (cette dernière augmentant l'absorption de fer), et la forme galénique (79). (*Tableau A4*)

D'après les informations du dictionnaire Vidal, les principales indications d'une supplémentation en fer par voie orale sont l'anémie par carence martiale, et 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. Les sels de fer sont contre-indiqués en cas de surcharge martiale, en particulier en cas d'anémie normosidérémique ou hypersidérémique, de thalassémie, d'anémie réfractaire ou d'anémie par insuffisance médullaire.

Chez l'adulte, la posologie moyenne recommandée est de 100 à 200 mg de fer par jour. La durée du traitement doit être suffisante pour corriger l'anémie et restaurer les réserves en fer de l'organisme. Elle est habituellement de 3 à 6 mois, mais elle peut être prolongée chez certains patients si les réserves en fer ne sont pas reconstituées. Un contrôle de l'efficacité du traitement doit être réalisé après au moins 3 mois de traitement ; celui-ci doit comporter la réalisation d'un hémogramme (taux Hb et VGM) pour s'assurer de la correction de l'anémie, et la réalisation d'un bilan martial pour contrôler la reconstitution des réserves en fer de l'organisme.

La mauvaise tolérance digestive est le principal inconvénient d'une supplémentation en fer par voie orale. Les troubles gastro-intestinaux (constipation ou diarrhée, douleurs abdominales,

nausées) sont en effet relativement fréquents, en particulier lorsque les doses quotidiennes sont supérieures à 180 mg/j, puisqu'ils peuvent concerner jusqu'à 20 % des patients (79). La coloration des selles en noire est habituelle. Des réactions allergiques sont également possibles. Ces effets indésirables restent bénins, mais peuvent être à l'origine d'une mauvaise observance ou d'un abandon précoce du traitement, en particulier chez la personne âgée (61).

L'absorption du fer par voie orale, comme tout fer alimentaire étant faible (10 à 20 %), il est recommandé de l'administrer de préférence à jeun (une heure avant le repas) et pour les spécialités contenant en plus de la vitamine C, de préférence le matin, à cause de l'effet excitant de cette dernière. Toutefois, afin d'améliorer la tolérance digestive, il est possible de prendre les sels de fer au cours du repas (même si cela diminue l'absorption digestive de 50 %) et de fractionner la dose quotidienne en plusieurs prises au cours de la journée (79). Le recours à une autre formulation de sel ferreux, ou une diminution de la posologie peut également être une solution en cas d'intolérance digestive, avant d'envisager une supplémentation par voie intraveineuse.

De même, certains médicaments tels que les topiques gastro-intestinaux, les anti-acides (en particulier les inhibiteurs de la pompe à protons), les sels de calcium et le charbon peuvent diminuer l'absorption digestive des sels de fer. A l'inverse, les sels de fer peuvent se complexer à d'autres médicaments et réduire leur efficacité en entraînant une diminution de leur absorption digestive. C'est le cas de certains antibiotiques, comme par exemple les cyclines, les fluoroquinolones, les penicillamines, mais aussi les hormones thyroïdiennes, les diphosphonates, 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. Il faut également éviter la prise concomitante de thé ou de café qui réduit l'absorption digestive du fer.

Sels de fer	Spécialités pharmaceutiques	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Teneur en fer métal	Molécules associées	Laboratoire / Date AMM
Ascorbate ferreux	ASCOFER®	Gélule (rouge brique et noir)	Flacon de 30 gélules	33 mg		Gerda 1967
Chlorure ferreux tétrahydraté	FER-UCB®	Solution buvable : ampoules de 5mL.	Boîte de 14 ampoules	50 mg		Pierre Fabre 1999
Fumarate ferreux	FUMAFER®	Comprimé pelliculé (brun)	Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées. Boîte de 50.	66 mg		Sanofi aventis 1961
		Poudre orale	Boîte de 50 g	33 mg / cuil. dose		Sanofi aventis 1964
Férédate de sodium	FERROSTRANE®	Sirup à 0,68% (ambré)	Flacon de 125 mL	34 mg / c à c		Téofarma 1965
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	Innotech international 1959
Succinate ferreux	INOFER®	Comprimé pelliculé (blanc)	Boîtes de 25 et de 100, sous plaquettes thermoformées	32,5 mg	Acide succinique 100 mg	Lisapharm 1997
Sulfate ferreux	TARDYFERON®	Comprimé enrobé (rose)	Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées	80 mg	Acide ascorbique 30 mg	Pierre Fabre 1992
	TARDYFERON B9®	Comprimé pelliculé	Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées	50 mg	Acide ascorbique 30 mg Acide folique (vit B9) 350 µg	Pierre Fabre 1986
	TIMOFEROL®	Gélule (banc et vert)	Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées	50 mg	Acide ascorbique 30 mg	Elerté 1997
	FERO-GRAD®	Comprimé enrobé (jaune)	Boîte de 30, sous plaquettes thermoformées	105 mg	Acide ascorbique 500 mg	Téofarma 1969
Sulfate ferreux heptahydraté	FER AP-HP®	Gélule (blanche)	Boîte de 100, sous plaquettes thermoformées	0,50 mg		AP-HP 2005

Tableau A4 : Spécialités de fer par voie orale commercialisées en France (2).

#### A4.7.2 Le fer injectable

Dans les situations de carence martiale fonctionnelle, l'efficacité du fer par voie orale est compromise du fait de la surproduction d'hepcidine, une hormone hyposidérémiant qui bloque son absorption intestinale. En cas d'inefficacité du fer par voie orale dans ces situations, la voie intraveineuse est à privilégier car elle permet de palier la mauvaise biodisponibilité du fer par voie orale.

Les spécialités de fer injectable n'ont pas très bonne réputation à cause du risque de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique) parfois mortelles, qui sont survenues avec les anciennes formulations de fer, le fer dextran (FERRISAT®)(79). Bien que ce risque existe également avec

toutes les spécialités de fer injectable, il a été établi que les réactions d'hypersensibilité étaient plus fréquentes et graves avec le fer dextran qu'avec les autres spécialités de fer, et notamment le fer saccharose. En effet, en 2011, le bilan de pharmacovigilance de l'Agence française des produits de santé (AFSSAPS) rapportait 153 cas de réactions d'hypersensibilité pour 100 000 patients traités par FERRISAT®, versus 39 cas pour les patients traités par VENOFER®. De plus, le taux de notifications des réactions d'hypersensibilité mettant en jeu le pronostic vital était plus important pour FERRISAT® que pour VENOFER® : 49 cas versus 4,9 cas pour 100 000 patients traités. Devant ce constat, fin 2011, l'AFSSAPS a demandé une réévaluation européenne de la balance bénéfices-risques de l'ensemble des spécialités de fer intraveineux. Mais, en 2013, la Commission d'autorisation de mise sur le marché européenne (CHMP) de l'Agence européenne du médicament a conclu à une balance bénéfices-risques favorable pour l'ensemble des spécialités, malgré les risques établis pour le FERRISAT®. Elle a seulement proposé des modifications des RCP communes à toutes les spécialités de fer intraveineux. En France, la Commission de la transparence a côté le Service Médical Rendu (SMR) du fer dextran « insuffisant » ce qui a permis son retrait du marché français en 2012 (mais pas européen). (80)

Les spécialités de fer intraveineux, actuellement disponibles sur le marché français sont les complexes d'hydroxyde ferrique-saccharose (VENOFER® et FER MYLAN®...) et un complexe de carboxymaltose ferrique (FERINJECT®), une nouvelle formulation commercialisée depuis 2010 (*Tableau A5*). En plus de présenter un risque plus faible de survenu de réactions d'hypersensibilité, ces nouvelles formulations ont deux avantages : une durée d'injection intraveineuse plus courte (100 mg par minute pour le carboxymaltose-ferrique versus 30 min pour les complexes de fer-saccharose) et une dose maximale injectable possible par perfusion plus importante (1000 mg pour le carboxymaltose-ferrique versus 300 mg pour les complexes de fer-saccharose).

L'efficacité des différentes formes de fer intraveineux est similaire, mais les indications, les posologies et les modalités d'administration mentionnées dans les RCP diffèrent entre ces deux types de complexe. Ainsi, la solution injectable de fer-saccharose est indiquée dans :

- le traitement de l'anémie chez l'insuffisant rénal chronique hémodialysé, en pré-dialyse ou en dialyse péritonéale, lorsqu'un traitement par fer oral s'est révélé insuffisant ou mal toléré ;

- les situations pré-opératoires : chez les patients inclus dans un programme de don de sang autologue en association avec l'érythropoïétine, à condition qu'ils aient une anémie modérée (Hb entre 9 et 11 g/dL) et une ferritinémie initiale inférieure à 150 µg/L ;
- le traitement des anémies aiguës en post-opératoire immédiat chez les patients ne pouvant pas recevoir d'alimentation orale ;
- le traitement des anémies hyposidérémiques par carence martiale (Hb < 10,5 g/dL) liées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin lorsque le traitement par voie orale n'est pas adapté.

Le carboxymaltose ferrique est quant à lui indiqué dans le traitement de la carence martiale, lorsque les préparations orales de fer ne sont pas efficaces ou ne peuvent être utilisées. Le 30 juin 2010, le Service Médical Rendu (SMR) par FERINJECT® dans cette indication (81) a été côté « important » par la Commission de la transparence. La HAS recommande de ce fait, l'utilisation des sels de fer par voie intraveineuse en traitement de première intention, en cas d'intolérance ou d'inefficacité démontrée aux préparations orales de fer, ou en cas de nécessité clinique de reconstituer rapidement les réserves en fer de l'organisme.

La dose totale de fer à administrer au patient pour reconstituer ses réserves en fer et le rythme des injections dépendent de l'indication, du poids du patient, de la profondeur de l'anémie (taux d'hémoglobine réelle), du taux d'hémoglobine à atteindre et des réserves en fer de l'organisme (ferritinémie). En théorie, cette dose totale à administrer, encore appelée dose cumulée, devrait être déterminée pour chaque patient par la formule de Ganzoni qui prend en compte tous ces paramètres et qui est valable pour l'ensemble des fers intraveineux :

$$\text{Déficit en fer total (mg)} = \text{poids corporel [kg]} \times (\text{Hb cible} - \text{Hb réelle}) \times 2,4^* \\ + \text{réserves en fer [mg]}$$

*Pour un poids < 35 kg : Hb cible = 13 g/dL et réserves en fer = 15 mg/kg de poids corporel*

*Pour un poids ≥ 35 kg : Hb cible = 15 g/dL et réserves en fer = 500 mg*

*\*Facteur 2,4 = 0,0034 x 0,07 x 10 000 avec :*

*0,0034 : teneur en fer de l'hémoglobine égale à environ 0,34 % ;*

*0,07 : volume sanguin correspondant à environ 7 % du poids corporel ;*

*10 000 : facteur de conversion de 1 g/dL en 10 000 mg/L.*

En pratique, les doses de fer à administrer sont plutôt déterminées uniquement à partir du poids du patient et/ou du taux d'hémoglobine. Ainsi pour le fer-saccharose (VENOFER®), la dose administrée habituellement est de 100 mg 2 à 3 fois par semaine pour un poids inférieur à 50 kg, et 200 mg pour un poids supérieur à 50 kg (79). Pour le carboxymaltose ferrique, le laboratoire recommande de calculer la dose cumulée de FERINJECT® en fonction du taux d'hémoglobine (inférieur ou supérieur à 10 g/dL) et en fonction du poids corporel du patient (inférieur ou supérieur à 70 kg).

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont une perturbation transitoire du goût avec sensation de goût métallique dans la bouche (dysgueusie), observée avec les complexes de fer-saccharose, des affections du système nerveux central (céphalées, vertiges, étourdissements, tremblements), une fièvre, des frissons, des réactions cutanées au site d'injection pouvant entraîner une sensation de brûlure, un hématome, un œdème, une phlébite voire une pigmentation brune définitive de la peau en cas d'extravasation. Comme pour le fer oral, des troubles gastro-intestinaux sont également observés et peuvent se traduire par des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales, une constipation ou des diarrhées. L'administration de fer intraveineux peut s'accompagner également d'une coloration rouge des urines. (38, 41, 42)

Les réactions d'hypersensibilité (prurit, urticaire, rash), les réactions anaphylactoïdes et les angio-oedèmes ont été plus rarement rapportées. Bien que ce risque ait effectivement régressé avec les nouvelles formulations de fer injectable, des modifications des 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 (80). 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. Le risque de survenue de réactions d'hypersensibilité reste toutefois plus important chez les personnes présentant déjà un terrain allergique (allergies médicamenteuses, antécédent d'asthme, d'eczéma ou de tout autre type d'allergies sévères) et chez les patients atteints de troubles immunitaires ou inflammatoires

(lupus érythémateux, polyarthrite rhumatoïde). Les autres effets indésirables rapportés sont des affections cardio-vasculaires (hypo- ou hypertension, palpitations, tachycardie, bouffées vasomotrices), des affections respiratoires (bronchospasme et dyspnée) et des affections musculo-squelettiques (crampes musculaires, myalgie, arthralgie, arthrite). (82,83)

Les contre-indications sont les mêmes pour toutes les spécialités de fer intraveineux : une hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ou à tout autre fer administré par voie parentérale, une anémie non liée à une carence martiale, des signes de surcharge martiale ou des troubles de l'utilisation du fer (hémochromatose primitive ou secondaire), un éthylysme chronique et une infection non contrôlée. L'administration concomitante de fer par voie orale est également déconseillée en raison du risque de survenue de malaise (lipothymie) lié à la libération rapide du fer de sa forme complexe et à la saturation de la transferrine. Chez les sujets préalablement traités par voie orale, ce traitement devra être interrompu 24 heures avant la première injection de fer intraveineux pour les spécialités à base de fer-saccharose et réintroduit dans un délai de 5 jours après l'administration de carboxymaltose-ferrique. (82,83)

Substance active	Spécialité pharmaceutique	Forme pharmaceutique	Conditionnement	Dispensation	Teneur en fer métal	Laboratoire / Date AMM
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)	Flacon 2 mL = 100 mg Flacon 10 mL = 500 mg	Vifor Pharma 2010
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)	Flacon de 2,5 mL = 50 mg Flacon ou ampoule de 5mL = 100 mg	Vifor Pharma 1998
Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	FER MYLAN®					MYLAN 2008
Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	FER ACTAVIS®					ACTAVIS 2011
Complexe d'hydroxyde ferrique-saccharose	FER SANDOZ®					SANDOZ 2010

Tableau A5 : Spécialités de fers intraveineux commercialisés en France (2).

**PARTIE B**

**ETUDE**

## **B1. OBJECTIFS, MATERIELS ET METHODES**

---

### ***B1.1 Objectifs***

---

L'objectif principal de notre étude est de décrire la population ayant une prescription de fer par voie orale à l'entrée dans le service de gériatrie du CHU de Poitiers.

Les objectifs secondaires sont :

- ✓ d'analyser cette prescription et de regarder son évolution au cours de l'hospitalisation en vue d'évaluer le bon usage du fer chez les personnes âgées ;
- ✓ de décrire l'effet de la durée de traitement par fer per os sur la correction de la carence martiale et sur la correction de l'anémie ;
- ✓ d'envisager les causes potentielles de la persistance d'une carence martiale malgré un traitement par fer per os.

### ***B1.2 Type d'étude***

---

Il s'agit d'une étude observationnelle (descriptive) prospective réalisée sur 3 mois d'inclusion entre le 1er octobre et le 31 décembre 2013, sur des patients hospitalisés au sein de 3 unités de médecine gériatrique du CHU de Poitiers.

### ***B1.3 Critère d'inclusion***

---

Les patients inclus dans l'étude sont ceux, qui à l'entrée dans le service de gériatrie ont dans leur traitement habituel une prescription de fer par voie orale.

### ***B1.4 Critères d'exclusion***

---

Les critères d'exclusion de l'étude sont :

- ✓ les patients, qui, à l'entrée dans le service de gériatrie ont une prescription de fer par voie injectable seule ou associée à une prescription de fer par voie orale.

- ✓ les patients pour lesquels, un traitement par fer per os a été initié au cours de l'hospitalisation entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 31 décembre 2013.

### ***B1.5 Méthode de recrutement et paramètres recueillis***

---

Les moyens mis en œuvre pour inclure les patients dans l'étude ont été :

- ✓ une information des équipes médicales et paramédicales (médecins, internes et infirmiers) du sujet de l'étude avec diffusion d'une note dans les services de soins validée par Dr Pradere (Annexe 1) ;
  - ✓ une implication des externes en pharmacie pour surveiller les nouveaux patients entrant dans le service avec une prescription de fer per os (mise en place d'une feuille de relevé) ;
  - ✓ une implication des médecins et des internes pour la réalisation d'un bilan biologique à l'entrée dans le service pour les patients ayant une prescription de fer per os ;
  - ✓ un passage régulier dans le service de gériatrie pour surveiller les nouvelles entrées (consultation du cahier des entrées du service et des dossiers médicaux des patients) ;
  - ✓ un recueil de données par la réalisation de 3 supports :
1. Une feuille de recueil de données « dossiers patients » (Annexe 2) permettant de recueillir : les caractéristiques générales du patient (identification, sexe, âge, mode de vie et score GIR), son motif principal d'hospitalisation, son traitement habituel et son bilan biologique réalisé à l'entrée dans le service comprenant un hémogramme, un bilan martial, un bilan inflammatoire et un bilan rénal. Ces informations ont été recueillies par l'étude du dossier médical hospitalier papier (cahiers d'observation, comptes-rendus d'hospitalisation, feuilles de prescription) et informatisé par la consultation du logiciel informatique « Télémaque » du CHU de Poitiers.
  2. Un questionnaire préétabli à destination des médecins traitants (Annexe 3) pour rechercher : la date d'initiation du traitement, la nature du médecin prescripteur initial, l'indication pour laquelle le traitement par fer os a été instauré, le bilan biologique réalisé à l'initiation du traitement, et la réalisation ou non d'un suivi biologique. Ces informations ont été recueillies par un appel téléphonique du médecin traitant et/ou lorsque le traitement avait été instauré par un médecin hospitalier au cours d'une précédente hospitalisation du patient, par une

consultation des comptes - rendus d'hospitalisations grâce au logiciel informatique « Télémaque » du CHU de Poitiers.

3. Un questionnaire préétabli à destination des patients (Annexe 4) pour évaluer la tolérance du traitement par fer per os, l'observance et les modalités d'administration du traitement. Ces informations ont été recueillies au chevet des patients. Le mode de vie et la présence d'une aide pour la prise du traitement et/ou la préparation du pilulier ont également été pris en compte afin d'évaluer l'observance.

## B2. RESULTATS

---

### *B2.1 Caractéristiques médico-sociales*

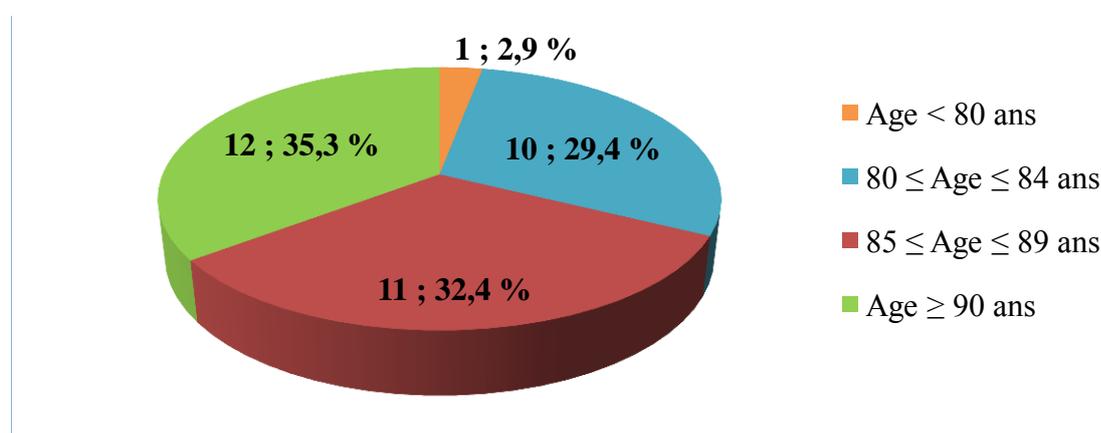
---

Du 1<sup>er</sup> octobre au 31 décembre 2013, sur les 436 patients hospitalisés dans les services de gériatrie du CHU de Poitiers, 34 patients dont 20 femmes (58,8 %) et 14 hommes (41,2 %) âgés de 77 à 98 ans, avaient dans leur traitement habituel une prescription de fer par voie orale, ce qui représente 8 % des patients hospitalisés.

#### *B2.1.1 L'âge*

---

L'âge moyen tout sexe confondu était de 87,3 +/- 4,8 ans avec une médiane de 86,5 ans. On comptait 21 patients âgés de 80 et 89 ans, 12 patients âgés de plus de 90 ans et 1 patient âgé de moins de 80 ans (*Figure B1*).



*Figure B1 : Âges de la population étudiée.*

#### *B2.1.2 Le mode de vie*

---

La majorité des patients (62 %) arrivaient de leur domicile : 47,6 % y vivaient seuls et 52,4 % y vivaient avec un membre de leur famille (conjoint et/ou enfant). Les autres patients (38 %) étaient institutionnalisés pour la majorité d'entre eux en EHPAD, puisque seul un patient vivait en foyer logement. (*Figure B2*)

Les patients qui vivaient à domicile étaient légèrement plus jeunes que les patients qui vivaient en institution. En effet, l'âge médian des patients qui vivaient à domicile était de 86 ans versus 89 ans pour les patients institutionnalisés. Par ailleurs, nous pouvons constater qu'avec l'avancée en âge la proportion des patients qui vivaient à domicile diminuait, alors que celle des patients institutionnalisés augmentait. En effet, alors que 70 % des patients âgés de 80 à 84 ans vivaient à domicile avant leur entrée en hospitalisation, le mode de vie à domicile ne concernait plus que 63,6 % des patients âgés de 85 à 89 ans et 50 % des patients âgés de plus de 90 ans. Mais finalement et étonnamment, après 90 ans, alors qu'on aurait pu s'attendre à avoir une majorité de patients institutionnalisés, la proportion des patients qui vivaient à domicile était identique à celle des patients institutionnalisés (*Tableau B1*).

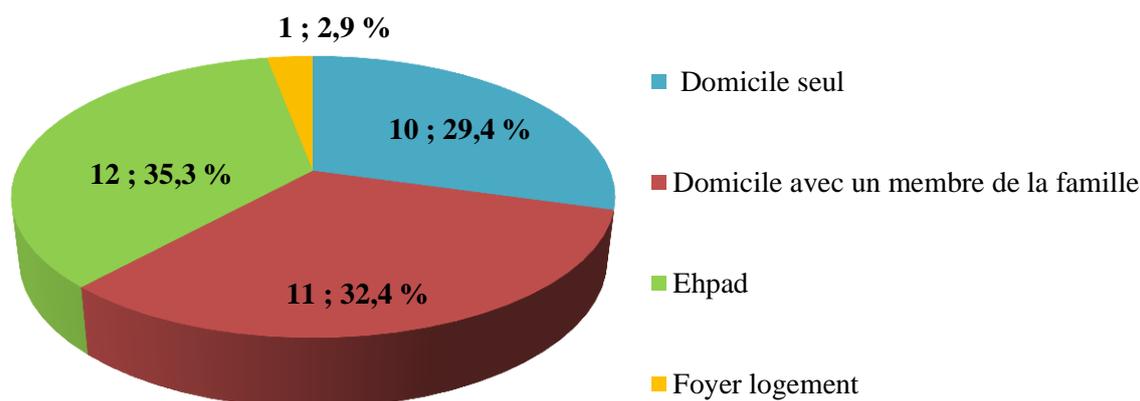


Figure B2 : Modes de vie de la population étudiée.

Âges	Patients à domicile	Patients en institution	Total N
	n (%)	n (%)	
Âge < 80 ans	1 (100 %)	0 (00,0 %)	1
80 ≤ Âge ≤ 84 ans	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	10
85 ≤ Âge ≤ 89 ans	7 (63,6 %)	4 (36,4 %)	11
Âge ≥ 90 ans	6 (50,0 %)	6 (50,0 %)	12
Total N	21	13	34

Tableau B1 : Répartition de la population en fonction de l'âge et du mode de vie.

### B2.1.3 Evaluation de la dépendance

Le score GIR des patients a été recueilli afin d'étudier leur niveau de dépendance. Il est obtenu à partir d'une grille d'évaluation, la grille AGGIR (Autonomie Gérontologique Groupes Isoressources), qui comporte 10 variables, dites « discriminantes » se rapportant à la perte

d'autonomie physique et psychique (cohérence, orientation, toilette, habillage, alimentation, élimination fécale et urinaire, déplacement à l'extérieur, déplacement à l'intérieur et communication à distance). Depuis la loi française n° 97-60 du 24 janvier 1997, la grille AGGIR est un outil légal d'évaluation permettant de mesurer l'autonomie de la personne âgée, en vue de déterminer le financement de la dépendance en institution ou à domicile par le calcul de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA). Le score obtenu à partir de cette grille permet de classer les personnes âgées en 6 groupes, dits « groupes isoressources » (GIR), le groupe 1 définissant les patients les plus dépendants, c'est-à-dire les patients ayant perdu leur autonomie mentale, corporelle, locomotrice et sociale, et le groupe 6, les patients les plus autonomes. L'APA est versée uniquement pour les patients classés dans les groupes 1 à 4. (84,85)

La moyenne du score GIR de l'ensemble des patients inclus dans notre étude était de 3 +/- 1 avec une médiane à 3. Un score GIR inférieur ou égal à 4 a été obtenu pour 88 % des patients : 47 % nécessitait une présence indispensable et continue d'intervenants (GIR 1) ou une surveillance permanente (GIR 2) pour l'ensemble des activités de la vie courante, et 41 % avaient besoin d'une aide quotidienne pour leur activité corporelle (GIR 3 et 4). Une minorité (8,8 %) avait seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage (GIR 5). Seul un patient était entièrement autonome pour les actes essentiels de la vie quotidienne (GIR 6). (Figure B3)

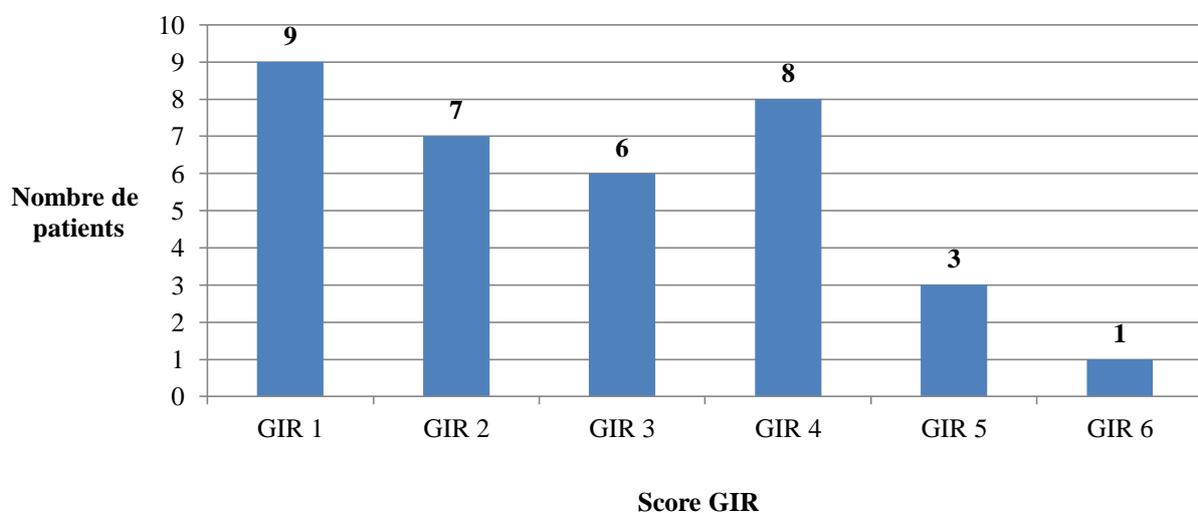


Figure B3 : Scores GIR de la population étudiée.

En analysant les scores GIR en fonction de l'âge et des modes de vie, nous avons constaté que les patients institutionnalisés étaient davantage dépendants que les patients vivant à domicile : en effet, le score GIR médian des patients vivant à domicile était de 3 alors que celui des patients institutionnalisés était de 2. En revanche, le niveau de dépendance n'était pas nécessairement lié à l'avancée en âge, puisque le score GIR des patients âgés de 80 à 84 ans était inférieur à celui des patients âgés de 85 ans et plus (score GIR médian évalué à 2 pour les patients âgés de 80 à 84 ans, versus 3 pour les patients âgés de plus de 85 ans). (Tableau B2)

Âges (ans)	GIR moyen	GIR médian
Âge < 80 (n=1)	4	
80 ≤ Âge ≤ 84	2,6 +/- 1,3	2
85 ≤ Âge ≤ 89	2,9 +/- 1,4	3
Âge ≥ 90	2,7 +/- 1,7	3

Tableau B2 : Analyse des scores GIR par tranches d'âge.

Nous nous sommes également intéressés à la nature des aides des patients vivant à domicile. Ainsi, parmi les patients qui vivaient seuls à domicile : 60 % bénéficiaient d'une aide quotidienne pour la toilette (patients GIR 1 à 3) ou d'une aide-ménagère hebdomadaire (patients GIR 5 et 6) ; aucune aide n'a été retrouvée pour 40 % d'entre eux, alors qu'il s'agissait de patients GIR 3 et 4. Parmi les patients qui vivaient à domicile avec un membre de leur famille : 72,7 % bénéficiaient d'une aide à domicile quotidienne ou hebdomadaire (patients GIR 1 à 5) ; les autres patients bénéficiaient seulement d'une aide familiale, alors qu'il s'agissait de patients GIR 1 et 2. Cinq patients bénéficiaient en plus du passage d'une infirmière à domicile, notamment pour la préparation du pilulier. (Figure B4)

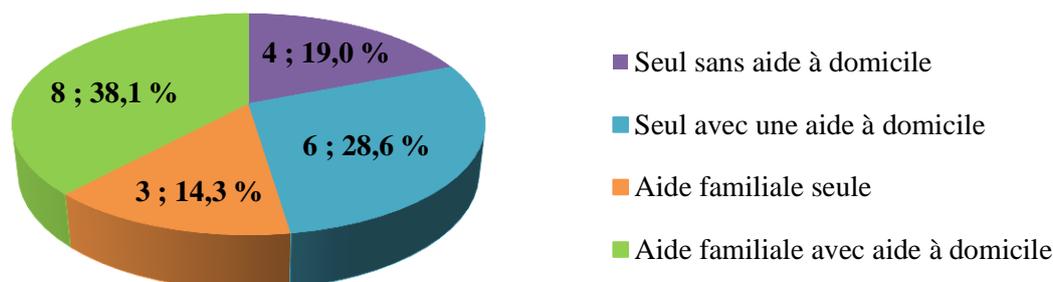


Figure B4 : Nature des aides des patients vivant à domicile.

### B2.1.4 Le motif d'hospitalisation

La majorité des patients (29,4 %) était hospitalisée pour un problème cardiaque dont : 1 patient pour trouble du rythme, 7 patients pour une insuffisance cardiaque, 1 patient pour insuffisance coronarienne et 1 patient pour une décompensation cardio-respiratoire.

Les deux autres motifs principaux d'hospitalisation étaient une chute, qui concernait 6 patients, et un problème neurologique, avec 4 patients hospitalisés pour une démence, 1 patient pour AVC, et 1 patient pour état dépressif.

Viennent ensuite les patients hospitalisés pour un problème infectieux (4 patients). La prise en charge d'une anémie concernait 3 patients et représentait ainsi 9 % des motifs d'hospitalisation. Les autres motifs d'entrée étaient la dénutrition ou la déshydratation (4 patients) et le cancer (1 patient). (Figure B5)

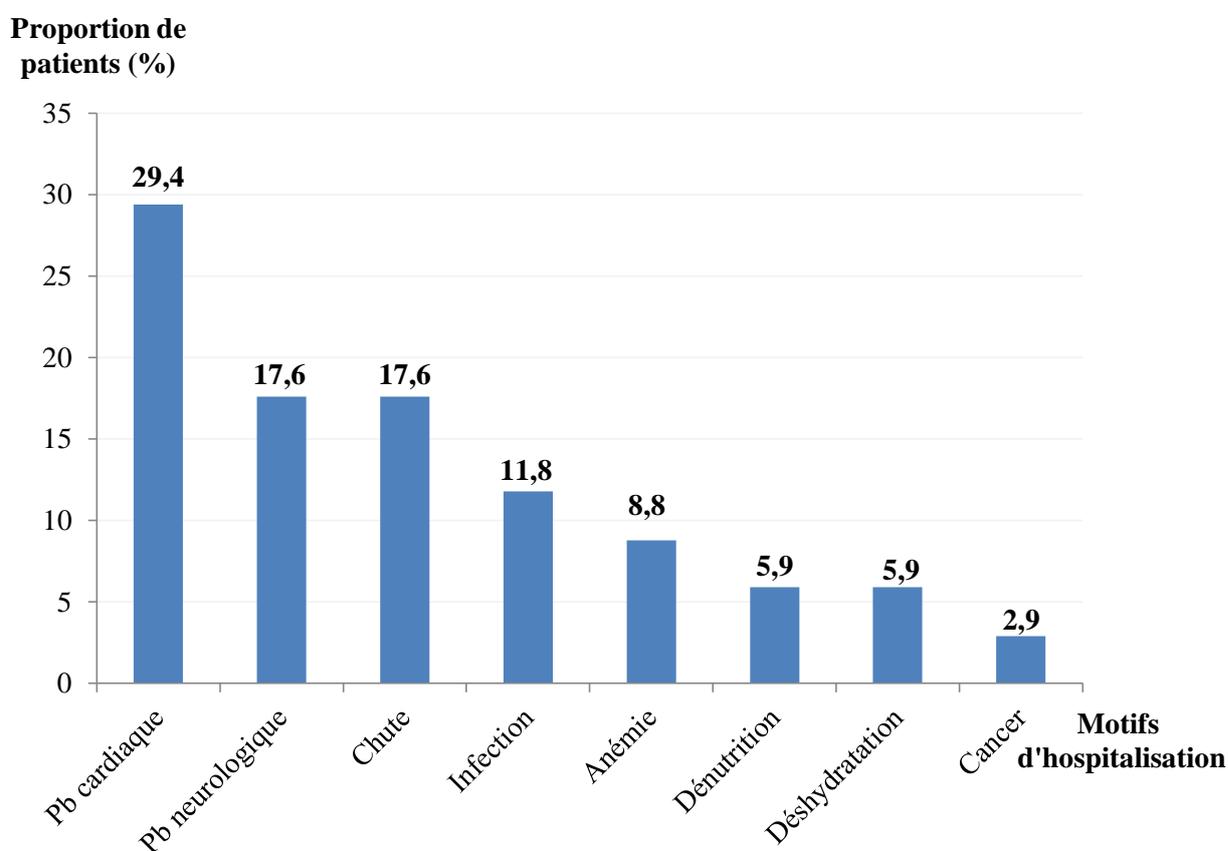


Figure B5 : Motifs d'hospitalisation de la population étudiée.

### B2.1.5 Le traitement global des patients

A l'entrée, le nombre de spécialités pharmaceutiques prescrites par jour sur chaque ordonnance variait de 4 à 18 avec une moyenne de 10,2 +/- 3 médicaments par jour et une médiane à 9,5. A l'exception d'une ordonnance, pour laquelle seuls 4 médicaments étaient prescrits, toutes les prescriptions comportaient au moins 5 spécialités et 50 % des patients prenaient plus de 10 médicaments par jour (*Tableau B4*).

La majorité des spécialités prescrites était représentée par les médicaments à visée cardiovasculaire (36,4 %) parmi lesquels les classes thérapeutiques les plus fréquentes étaient : les anti-agrégants plaquettaires (5,49 %), les bêtabloquants (5,20 %), les diurétiques (4,91 %, dont une majorité de diurétiques de l'anse), les hypolipémiants (4,33 %, dont une majorité de statines), les antivitamines K (3,18 %) et les inhibiteurs calciques (3,18 %). Les médicaments de neurologie arrivaient en 2<sup>ème</sup> position et représentaient 14,5 % des prescriptions, avec une part importante d'antidépresseurs (4,62 %) et de benzodiazépines (4,33 %). Les médicaments du système digestif étaient représentés essentiellement par les inhibiteurs de la pompe à protons (7,51 %) et les laxatifs (4,62 %). Les antianémiques représentaient 11,30 % des prescriptions. Les autres principales classes thérapeutiques prescrites étaient les antalgiques (6,10 %) et les antidiabétiques (5,49 %, dont une majorité d'insulines). (*Figure B6 et Tableau B3*)

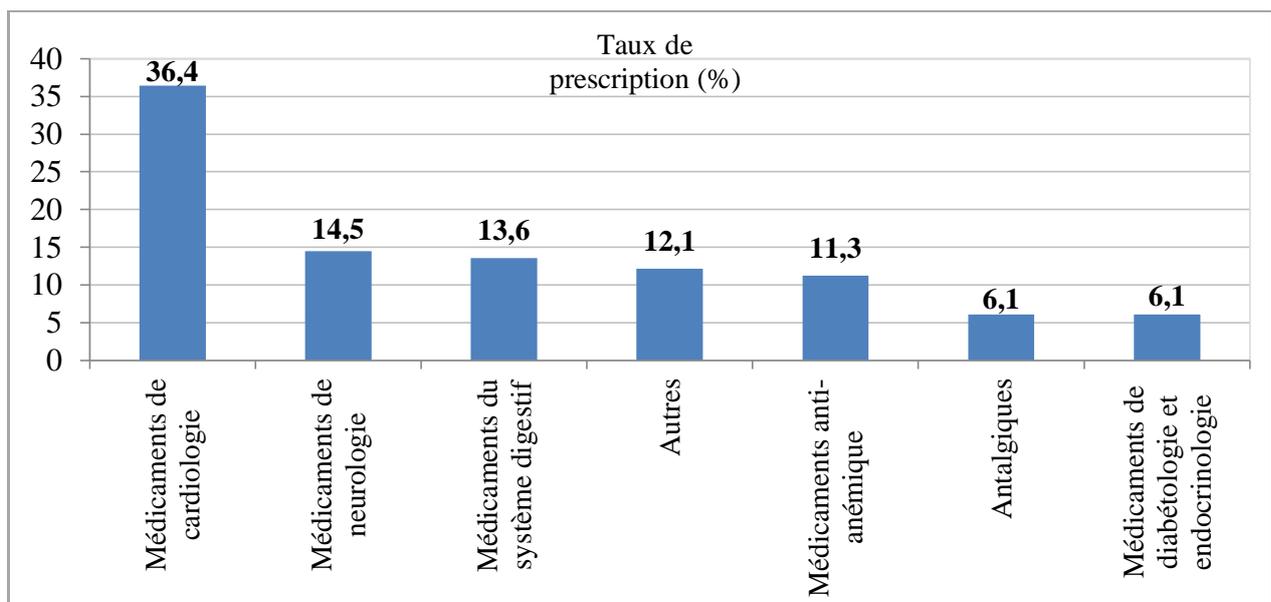


Figure B6 : Taux de prescription par famille thérapeutique.

<b>Classes thérapeutiques</b>	<b>Effectif (n)</b>	<b>Taux de prescription (%)</b>
<b><i>Médicaments de cardiologie</i></b>		
Anti-agrégants plaquettaires	19	5,49 %
Bêtabloquants	18	5,20 %
Diurétiques	17	4,91 %
Hypolipémiants	15	4,33 %
Anti-vitamines K	11	3,18 %
Inhibiteurs calciques	11	3,18 %
Anti-angoreux	9	2,60 %
Antagonistes de l'angiotensine II	8	2,31 %
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion	6	1,73 %
Autres	6	1,73 %
Anti-arythmiques	5	1,44 %
<b><i>Médicaments de neurologie</i></b>		
Antidépresseurs	16	4,62 %
Benzodiazépines	15	4,33 %
Antiépileptiques	7	2,02 %
Antidémence	5	1,44 %
Neuroleptiques	3	0,87 %
Hypnotiques	3	0,87 %
Antimyasthénique	1	0,29 %
<b><i>Médicaments du système digestif</i></b>		
Inhibiteurs de la pompe à protons	26	7,51 %
Laxatifs	16	4,62 %
Antispasmodiques	3	0,87 %
Antiémétiques	2	0,58 %
<b><i>Médicaments antianémiques</i></b>		
Fer per os	34	9,83 %
Acide folique	5	1,44 %
<b><i>Médicaments de diabétologie et endocrinologie</i></b>		
Insulines	12	3,47 %
Antidiabétiques oraux	7	2,02 %
Hormones thyroïdiennes	2	0,58 %
<b><i>Antalgiques</i></b>		
Palier 1	13	3,76 %
Palier 2	6	1,73 %
Palier 3	2	0,58 %
<b><i>Autres</i></b>		
Médicaments de l'adénome prostatique	8	2,31 %
Collyres	8	2,31 %
Anti-asthmatiques	7	2,02 %
Potassium et hypokaliémiants	6	1,73 %
Anti-histaminiques 1	5	1,44 %
Hypo-uricémiants	3	0,87 %
Vitamines C, D et calcium	3	0,87 %
Anticancéreux	2	0,58 %
<b>Total</b>	<b>346</b>	<b>100,00 %</b>

Tableau B3 : Taux de prescription des médicaments par familles et classes thérapeutiques.

Nombre de médicaments à l'entrée N	Effectif n	Taux d'ordonnances %
N < 5	1	2,9 %
5 ≤ N < 10	16	47,1 %
N ≥ 10	17	50,0 %
Total	34	100,0 %

Tableau B4 : Spécialités pharmaceutiques prescrites par patient et par jour.

## ***B2.2 Résultats du bilan biologique réalisé à l'entrée en gériatrie***

### ***B2.2.1 Le bilan martial***

A l'entrée dans le service de gériatrie, la majorité des patients inclus dans l'étude (64,7 %) présentait une carence martiale définie par un Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST) inférieur à 20 %. En effet, la moyenne du CST était de 14,2 +/- 6,5 % avec une médiane à 14,0 %. La valeur minimale du CST était de 3 % et la valeur maximale était de 25 %. 20,6 % des patients ne présentait pas de carence martiale. L'absence de carence martiale a été définie par un CST normal, c'est-à-dire compris entre 20 et 40 %. (Tableau B5)

CST (%)	Effectif n	Taux de patients %
< 20 %	22	64,7
≥ 20 %	7	20,6
Dosage non réalisé	5	14,7
Total	34	100,0

Tableau B5 : Résultats des dosages du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST).

Les valeurs de la ferritine s'étendaient de 9 à 1489 µg/L avec une moyenne de 258,7 +/- 309,1 µg/L et une médiane à 190,0 µg/L. Les normes du laboratoire du CHU étaient une ferritine comprise entre 30 et 300 µg/L chez l'homme, et entre 20 et 180 µg/L chez la femme. Les réserves en fer étaient ainsi reconstituées pour la majorité des patients.

Concernant les profils biologiques, la majorité des patients (58,8 %) présentaient une carence martiale fonctionnelle (CMF) définie par une ferritine normale ou élevée, supérieure ou égale à 30 µg/L chez l'homme et 20 µg/L chez la femme (Tableau B6). La carence martiale absolue (CMA), définie par une ferritine effondrée (inférieure à 30 µg/L chez l'homme et inférieure à 20 µg/L chez

la femme) était quant à elle minoritaire, puisqu'elle n'a été retrouvée que chez 6 % des patients (Tableau B6). La distinction entre la carence martiale fonctionnelle « pure » et la carence martiale mixte (CMM) n'a pu être mise en évidence, que pour les patients pour lesquels le dosage des récepteurs solubles avait été réalisé (Tableau B7). Ainsi, la CMM définie par une ferritine normale ou élevée et des récepteurs solubles de la transferrine augmentés (supérieurs à 4,56 mg/L chez l'homme et 4,65 mg/L chez la femme), a été mise en évidence chez 15 % des patients présentant une carence martiale fonctionnelle. Les normes du laboratoire du CHU étaient des récepteurs solubles de la transferrine compris entre 2,16 et 4,56 mg/L chez l'homme, et entre 1,80 et 4,65 mg/L chez la femme.

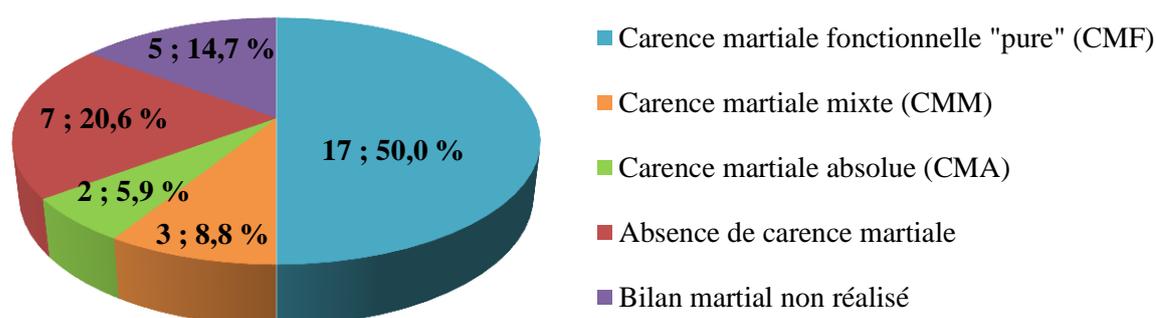


Figure B7: Profils biologiques de la carence martiale.

Ferritine ( $\mu\text{g/L}$ )	Effectif n	Taux de patients %
<b>Patients avec CST &lt; 20 %</b>		
Ferritine < 30 (H) ou 20 (F)	2	5,9
Ferritine $\geq$ 30 (H) ou 20 (F)	20	58,8
<b>Patients avec CST <math>\geq</math> 20 %</b>		
Ferritine < 30 (H) ou 20 (F)	0	0,0
Ferritine $\geq$ 30 (H) ou 20 (F)	7	20,6
<b>Dosage non réalisé</b>	5	14,7
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100,0</b>

Tableau B6 : Résultats des dosages de la ferritine.

Rs-Tf (mg/L)	Effectif n	Taux de patients %
> 4,56 (H) ou 4,65 (F)	3	15
< 4,56 (H) ou 4,65 (F)	2	10
Dosage non réalisé	15	75
<b>Total</b>	<b>20</b>	<b>100</b>

Tableau B7 : Résultats des dosages des récepteurs solubles de la transferrine (Rs-Tf) chez les patients carencés présentant une ferritine normale ou élevée.

### B2.2.2 L'hémogramme

A l'entrée dans le service de gériatrie, 79 % des patients étaient anémiés. L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g/dL chez la femme et inférieur à 13 g/dL chez l'homme. Seulement 21 % des patients n'étaient pas anémiés. Les taux d'hémoglobine variaient en fonction des patients de 6,1 à 15,5 g/dL avec une moyenne de 10,6 +/- 2,1 g/dL et une médiane à 10,8 g/dL. Concernant la profondeur de l'anémie, la majorité des patients anémiés, soit 70 % d'entre eux, présentait une anémie légère à modérée définie par un taux d'hémoglobine compris entre 9 et 12 ou 13 g/dL. (Figure B8)

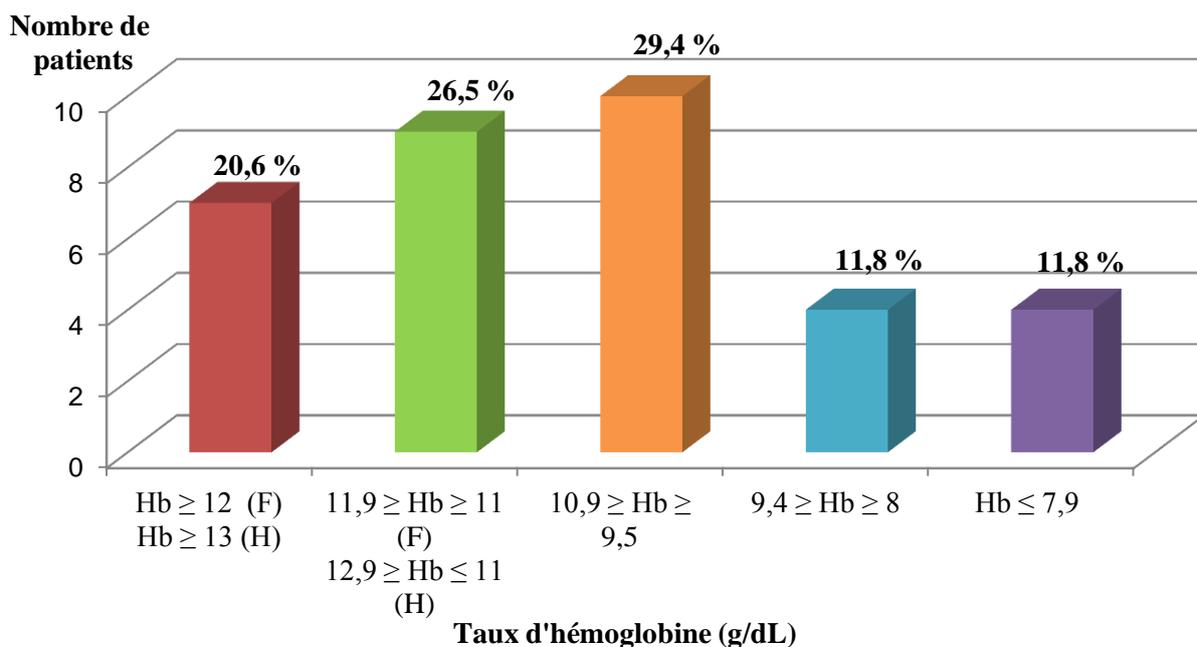


Figure B8 : Résultats des taux d'hémoglobine de la population étudiée.

Concernant le profil biologique de l'anémie, 85 % des patients anémiés présentait une anémie normocytaire définie par un VGM compris entre 80 et 100 fL (Tableau B8) ; pour environ la moitié d'entre eux, cette anémie normocytaire était associée à une hypochromie définie par une CCMH inférieure à 32 %, et pour l'autre moitié à une normochromie définie par une CCMH normale comprise entre 32 et 35 % (Tableau B9). Seulement 11 % des patients anémiés présentaient une anémie microcytaire hypochrome définie par un VGM inférieur à 80 fL et une

CCMH inférieure à 32 %. Pour un patient, il s'agissait d'une anémie macrocytaire normochrome définie par un VGM supérieur à 100 fL et une CCMH normale, comprise entre 32 et 35 %.

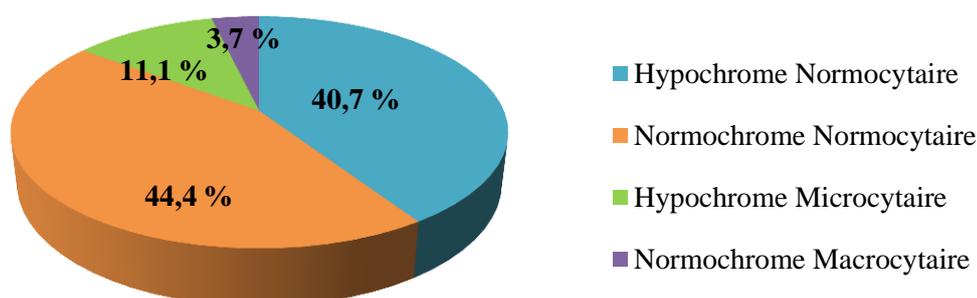


Figure B9 : Profils biologiques de l'anémie.

VGM (fL)	Effectif n	Taux de patients %
VGM < 80	3	11,1
80 ≤ VGM ≤ 100	23	85,2
VGM > 100	1	3,7
Total	27	100,0

Tableau B8 : Résultats des dosages du Volume Globulaire Moyen (VGM) chez les patients anémiés.

Le VGM des patients anémiés variait de 66,3 à 106,5 fL avec une moyenne de 89,7 +/- 7,8 fL et une médiane à 90,7 fL. La norme du laboratoire du CHU était un VGM compris entre 80 et 100 fL.

CCMH (%)	Effectif n	Taux de patient %
<b>Patients avec VGM &lt; 80 fL</b>		
CCMH < 32 %	3	11,1
32 ≤ CCMH ≤ 35 %	0	0,0
<b>Patients avec 80 ≤ VGM ≤ 100 fL</b>		
CCMH < 32 %	11	40,7
32 ≤ CCMH ≤ 35 %	12	44,4
<b>Patients avec VGM &gt; 100 fL</b>		
CCMH < 32 %	0	0,0
32 ≤ CCMH ≤ 35 %	1	3,7
Total	27	100,0

Tableau B9 : Résultats des dosages de la Concentration Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine (CCMH).

La valeur moyenne de la CCMH était de 31,7 +/- 1,4 % avec une médiane à 31,9 %. La valeur maximale était de 33,9 % et la valeur minimale de 28,6 %. La norme du laboratoire était une CCMH comprise entre 32 et 35 %.

### B2.2.3 Le bilan rénal

---

La moyenne du débit de filtration glomérulaire (DFG) de l'ensemble de la population étudiée, estimée selon la formule MDRD était de 53,7 +/- 28,3 mL/min avec une médiane à 48,5 mL/min. La valeur maximale était de 138,95 mL/min et la valeur minimale de 11,13 mL/min. Un débit de filtration glomérulaire inférieur à 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> a été retrouvé pour 64,7 % des patients inclus dans l'étude. La moitié d'entre eux présentait un débit de filtration glomérulaire compris entre 30 et 59 mL/min/1,73m<sup>2</sup>. (Figure B10)

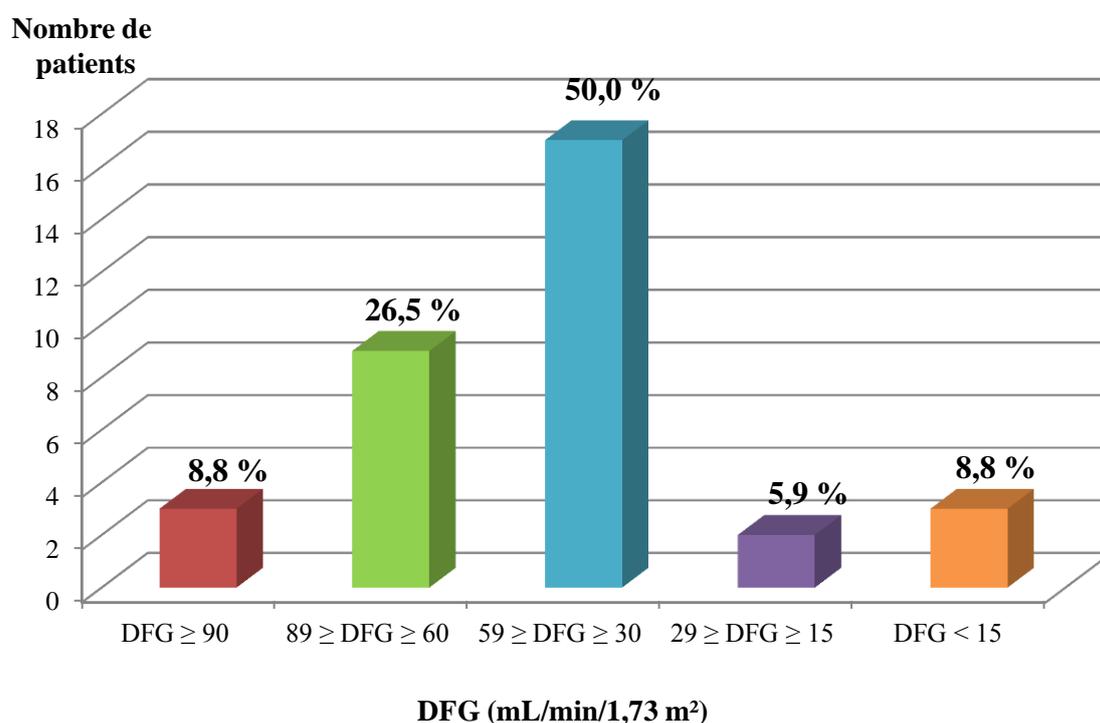


Figure B10 : Résultats des dosages du Débit de Filtration Glomérulaire (DFG) estimé selon la formule MDRD.

### B2.2.4 Le bilan inflammatoire

---

La valeur moyenne de la CRP était de 49 +/- 67 mg/L avec une médiane à 24,5 mg/L. La valeur maximale était de 318 et la valeur minimale était inférieure à 1 mg/L. A l'inclusion, 91 % des patients présentaient un syndrome inflammatoire défini par une CRP supérieure à 1 mg/L. Pour la majorité d'entre eux (65 %), il s'agissait d'un syndrome inflammatoire modéré à important. (Figure B11)

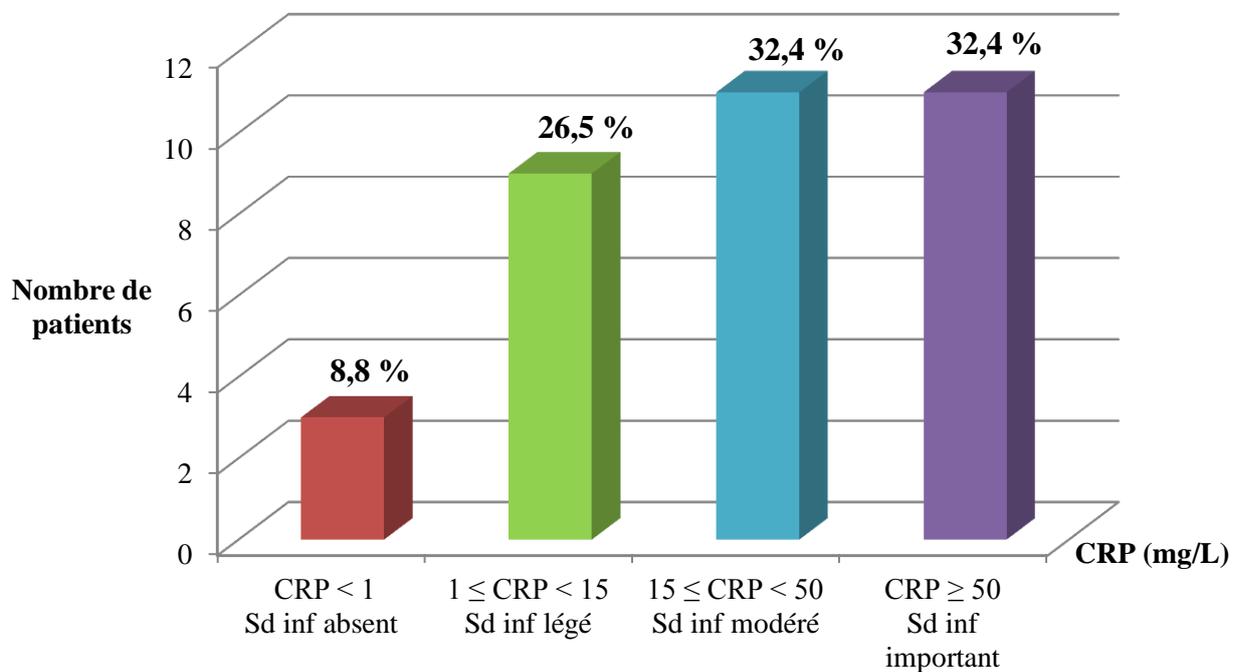


Figure B11 : Résultats des dosages de la CRP.

## ***B2.3 Le traitement par fer per os***

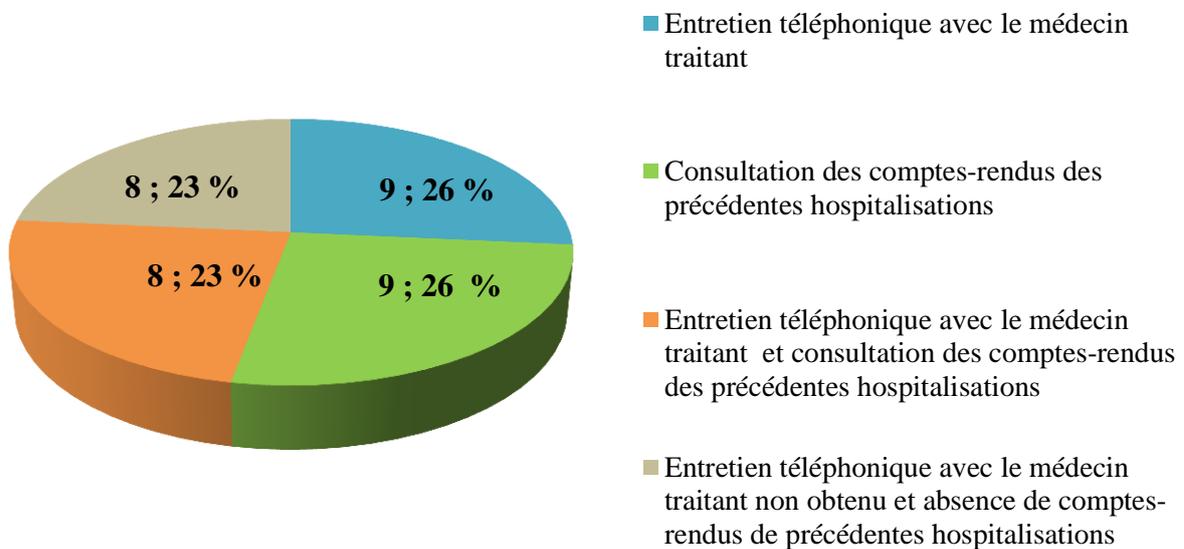
---

### ***B2.3.1 La prescription initiale***

---

#### ***B2.3.1.1 Modalités de recueil des informations***

Les informations concernant la prescription initiale ont été recueillies à partir des critères de l'annexe 3, de trois façons différentes : soit par un seul entretien téléphonique avec le médecin traitant du patient, soit par la seule consultation des comptes - rendus des hospitalisations précédentes, soit par un entretien téléphonique avec le médecin traitant complété par la consultation des comptes - rendus des hospitalisations précédentes (*Figure B12*).



*Figure B12 : Modalités de recueil des informations concernant la prescription initiale.*

### B2.3.1.2 Nature du médecin prescripteur initial

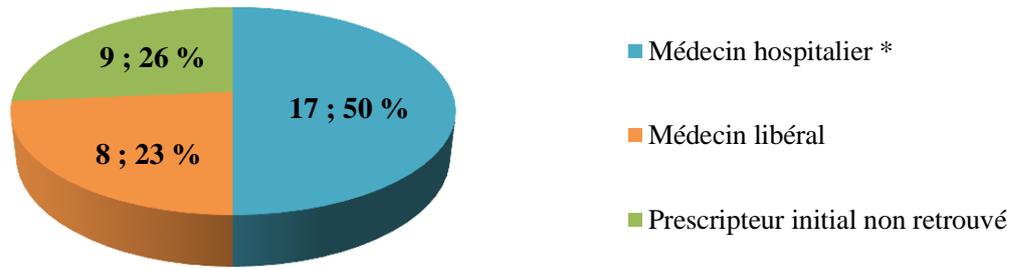


Figure B13 : Nature du médecin prescripteur.

\* La majorité des prescriptions hospitalières ont été réalisées par un praticien hospitalier du CHU de Poitiers. Seules 2 prescriptions ont été réalisées par un médecin d'un autre établissement.

### B2.3.1.3 La durée du traitement

La durée du traitement a été retrouvée pour vingt-cinq patients sur les trente-quatre inclus dans l'étude. A l'entrée dans le service de gériatrie, les patients prenaient du fer en moyenne depuis 8,2 +/- 12 mois avec une médiane à 3,5 mois. La valeur maximale était de 55 mois et la valeur minimale était de 0,5 mois. La majorité (44,1 %) avait un traitement par fer per os depuis plus de 3 mois. (Figure B14)

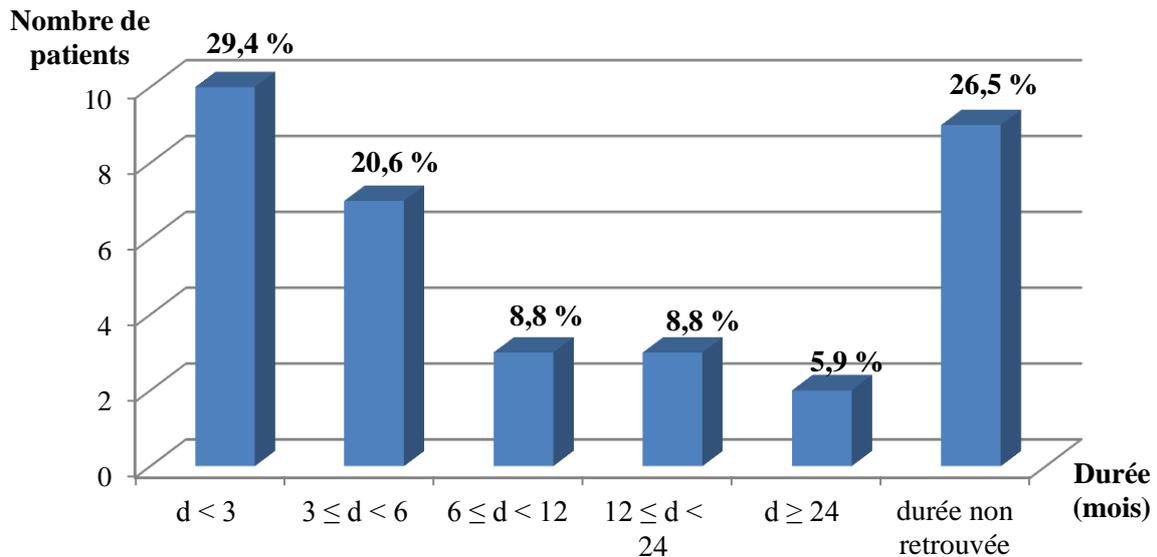


Figure B14 : Durées des traitements par fer per os à l'entrée des patients dans le service.

#### *B2.3.1.4 Les indications de la prescription initiale de fer per os*

##### ❖ Prescriptions réalisées par les médecins libéraux (N=8)

Les médecins libéraux à l'origine de la prescription disent avoir instauré le traitement par fer per os devant la présence d'une anémie. La présence d'une carence martiale n'a pas été évoquée.

Les étiologies probables de l'anémie évoquées étaient : une dénutrition par refus alimentaire (1 patient), une insuffisance rénale associée à une gastrite hémorragique (1 patient), un néoplasie (cancer de la prostate métastasé et cancers digestifs ; 3 patients), une gastrite hémorragique (1 patient), une dysmyélopoïèse (1 patient), une origine médicamenteuse (Kardégic, AVK). Pour 2 patients, la cause n'a pas été identifiée : pour l'un, le traitement a été instauré sur un mode probabiliste ; pour l'autre, le médecin faisait des cures itératives. Parfois pour un même patient, il a été évoqué plusieurs étiologies possibles.

##### ❖ Prescriptions réalisées par les médecins hospitaliers (N=17)

Les indications des prescriptions initiales de fer per os retrouvées à partir des comptes-rendus d'hospitalisation étaient : une anémie par carence martiale (11 patients) ; une anémie due à une insuffisance rénale chronique pour laquelle un traitement par Erythropoïétine (EPO) a été instauré (1 patient) ; une anémie d'origine mixte : anémie inflammatoire dans un contexte de néoplasie vésicale associée à une dénutrition (1 patient), anémie liée à une insuffisance rénale associée à une dénutrition (1 patient), anémie survenue suite à une hémorragie digestive favorisée par un surdosage en AVK chez un patient présentant une insuffisance rénale chronique traitée par EPO au long cours (1 patient). L'indication de la prescription de fer n'a pas été évoquée dans les comptes - rendus d'hospitalisation pour 2 patients.

Chez les patients présentant une anémie par carence martiale, les étiologies évoquées étaient : la présence d'un ulcère gastrique pour 2 patients (pour l'un cet ulcère a été déclenché par une prise d'AINS pendant 1 semaine sans IPP associé), une hémorragie post-opératoire (1 patient), un néoplasie (2 patients). La cause de l'anémie ferriprive n'a pas été explorée pour 6 patients.

### *B2.3.1.5 Les examens biologiques réalisés à l'initiation du traitement*

#### ❖ Prescriptions réalisées par les médecins libéraux (N=8)

Tous les médecins libéraux ont initié le traitement devant la présence d'une anémie diagnostiquée par la réalisation d'un hémogramme. La valeur moyenne du taux d'hémoglobine initiale, calculée à partir des valeurs rapportées par les médecins lors des entretiens téléphoniques était de 9,6 +/- 1,1 g/dL avec une médiane de 10,0 g/dL. Les taux initiaux d'hémoglobine variaient de 7,9 à 11,0 g/dL.

La réalisation du bilan martial a été mentionnée seulement par 3 médecins. Il a été réalisé partiellement pour 2 patients (dosage de la ferritine sérique seule ou associée seulement au fer sérique). Un médecin a initié le traitement par fer per os suite à une hospitalisation du patient au cours de laquelle un bilan martial complet (comprenant ferritine, fer sérique, transferrine, CST et CTF) avait été réalisé. Un bilan inflammatoire a été réalisé pour 6 patients et un bilan rénal pour 7 patients.

#### ❖ Prescriptions réalisées par les médecins hospitaliers (N=17)

Un hémogramme a été réalisé pour tous les patients à l'initiation du traitement. La moyenne du taux d'hémoglobine initial était de 9,6 +/- 1,5 g/dL avec une médiane de 9,4 g/dL. Les taux initiaux d'hémoglobine variaient de 6,4 à 13,1 g/dL.

Un bilan martial complet a été réalisé pour 11 patients. La valeur moyenne de la ferritine initiale était de 91,1 +/- 77,6 µg/L avec une médiane de 58 µg/L. La valeur moyenne du coefficient de saturation de la transferrine était de 10,3 +/- 5,3 % avec une médiane à 10 %.

Deux patients avaient une carence martiale absolue et 9 patients avaient une carence martiale fonctionnelle. Pour les 6 patients restants, soit le bilan martial n'a pas été réalisé (4 patients), soit il n'a pas été retrouvé car les patients ont été hospitalisés dans un autre établissement (2 patients). Un bilan rénal et un bilan inflammatoire ont été réalisés pour tous les patients hospitalisés au CHU de Poitiers.

### B2.3.1.6 Examens biologiques de suivi

La réalisation d'un examen biologique de suivi a été rapportée par tous les médecins libéraux dans les mois qui ont suivi l'initiation du traitement (en moyenne 3,3 +/- 1,8 mois après l'instauration du traitement avec une médiane de 3 mois). Celui-ci comportait systématiquement la réalisation d'un hémogramme. Le dosage de la ferritine a été mentionné par deux médecins. N'ayant pas eu d'entretien téléphonique avec les médecins hospitaliers, je n'ai pas pu évaluer le suivi biologique lorsque le traitement a été initié à l'hôpital.

### B2.3.2 Spécialités et posologies prescrites à l'entrée

La majorité des patients (94 %) avait dans leur traitement habituel une prescription de Tardyféron®, dont 76 % une prescription de Tardyféron® dosé à 80 mg, et 18 % une prescription de Tardyféron B9® dosé à 50 mg et associé à l'acide folique (ou vitamine B9). Les autres patients avaient une prescription soit de Fumafer®, soit de Ferrostrane® (Tableau B10). La dose journalière de fer s'étendait de 50 à 204 mg avec une majorité de patients (44 %) qui prenait du fer à une dose élevée, supérieure ou égale à 160 mg par jour (Figure B15). Concernant les répartitions de prise au cours de la journée, le fer était prescrit majoritairement le matin et/ou le midi (97 %). La prise le soir concernait 38 % des patients.

Spécialités	Posologies	Effectif (n)	Taux de prescription (%)
<b>Tardyféron®</b>	1-0-0	11	32,4 %
	0-0-1	1	2,9 %
	1-0-1	11	32,4 %
	2-0-0	3	8,8 %
<b>Tardyféron B9®</b>	1-0-0	4	11,8 %
	0-1-0	1	2,9 %
	2-0-0	1	2,9 %
<b>Fumafer®</b>	1-0-0	1	2,9 %
<b>Ferrostrane®</b>	2-2-2	1	2,9 %
Total		34	100,0 %

Tableau B10 : Les spécialités et posologies de fer per os prescrites.

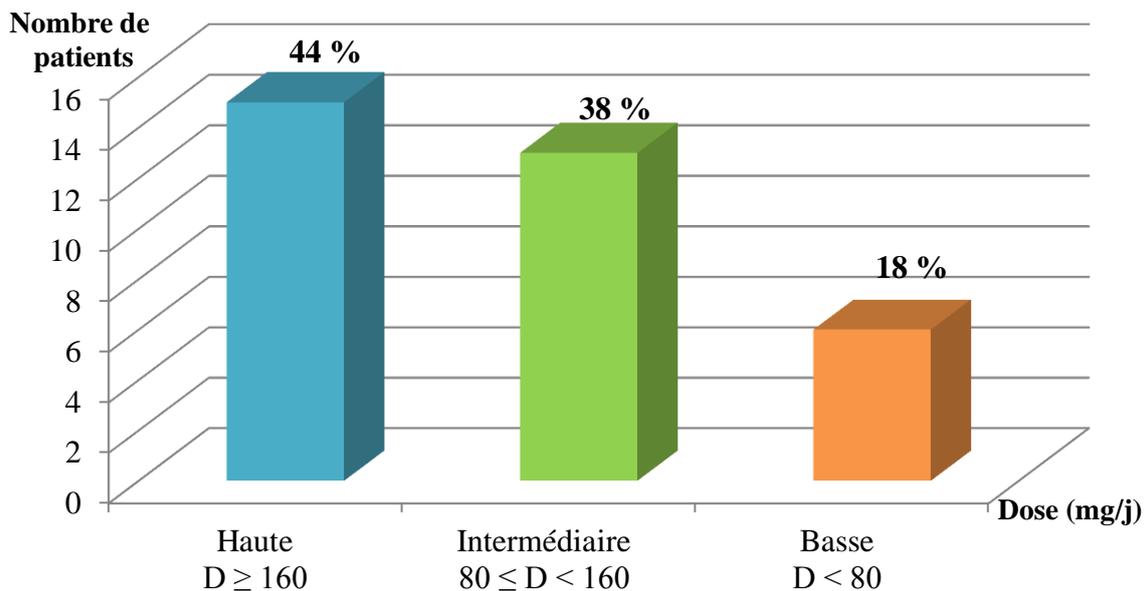


Figure B15 : Les doses journalières de fer per os prescrites.

### *B2.3.3 Modalités d'administration et signes d'intolérance du traitement*

#### *B2.3.3.1 Modalités de recueil des informations*

Les informations ont été recueillies à partir des critères de l'annexe 3 par des entretiens avec les patients hospitalisés. 24 patients ont été interrogés. 10 patients n'ont pas pu être interrogés : 5 patients pour cause de démence, 2 patients pour cause de surdité et 3 patients étaient en fin de vie.

#### *B2.3.3.2 Modalités d'administration*

La moitié des patients interrogés prenait leur traitement avant le repas et 37 % le prenait pendant le repas. Les 13 % restants le prenait de façon variable (avant ou pendant le repas). 8 patients, soit 33 % d'entre eux, ont évoqué la prise de leur traitement avec du café ou du thé.

### B2.3.3.3 Signes d'intolérances du traitement

Des effets indésirables ont été rapportés par 96 % des patients interrogés (23 patients). La coloration des selles a été retrouvée chez 18 patients. Les troubles digestifs (constipation, diarrhée, nausée, vomissement et brûlures gastriques) se sont manifestés pour 20 patients.

12 patients souffraient d'insomnie. (Figure B16)

Ces effets indésirables ont été déclarés gênant au quotidien pour 8 patients interrogés mais cela n'a pas occasionné d'arrêt du traitement.

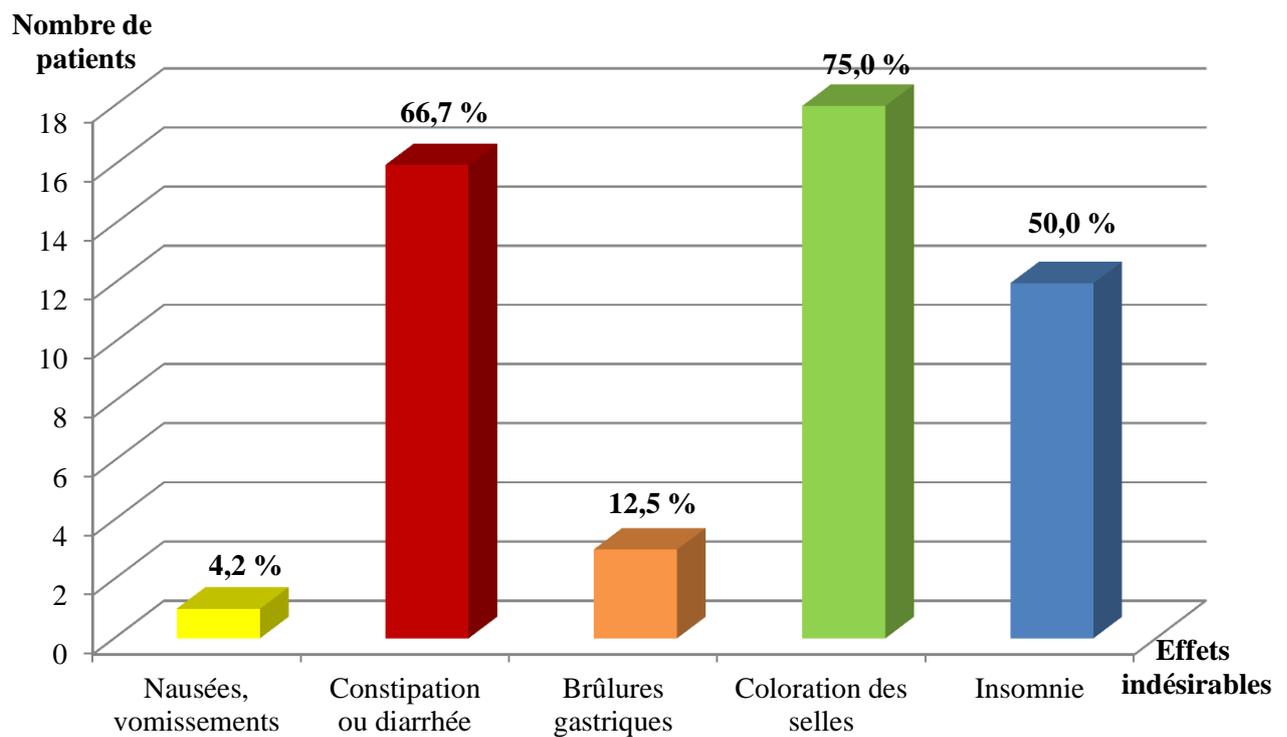


Figure B16 : Effets indésirables rapportés par les patients traités fer per os.

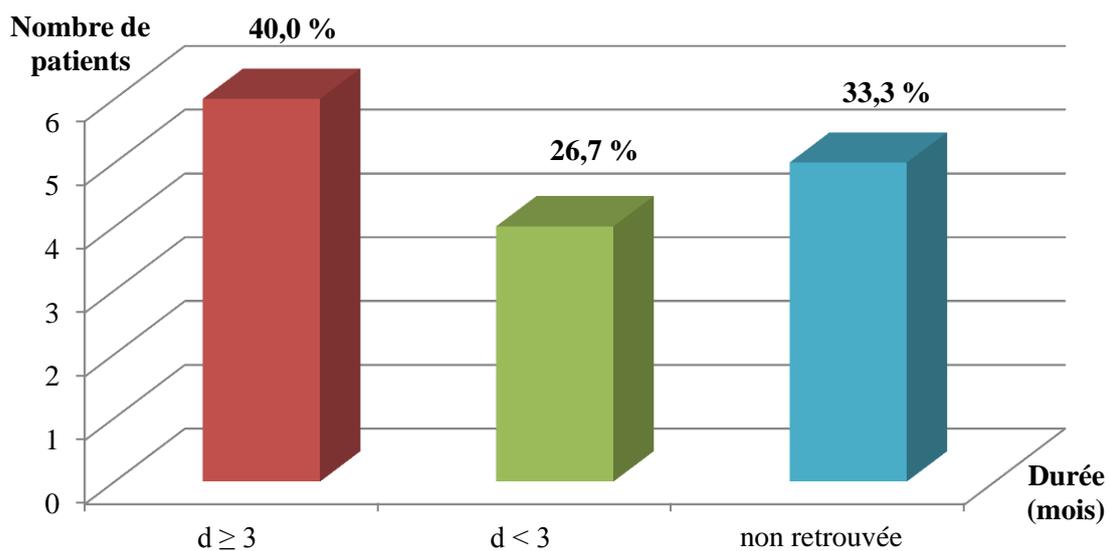
### B2.3.4 Evolution de la prescription de fer au cours de l'hospitalisation

#### B2.3.4.1 Arrêt du traitement par fer per os

Le traitement par fer per os a été arrêté au cours de l'hospitalisation pour 44 % des patients inclus dans l'étude (15 patients). Au moins 40,0 % d'entre eux avaient une prescription depuis plus de 3 mois et 26,7 % depuis moins de 3 mois ; la durée de traitement n'ayant pas été retrouvée pour tous les patients (*Figure B17*).

Plus de la moitié des patients (53,3 %) présentaient une carence martiale fonctionnelle associée à une anémie normochrome normocytaire, à l'exception d'un patient qui n'était pas anémié (*Figure B18*). Ils avaient une prescription de fer soit depuis plus de 3 mois, soit depuis moins de 3 mois et pour d'autres la durée de traitement n'a pas été retrouvée (*Tableau B11*).

Pour 26,7 % des patients, le traitement a été arrêté tout simplement devant une absence de carence, mais une anémie restait toutefois présente ; la moitié d'entre eux avait eu un traitement par fer per os depuis plus de 3 mois. Dans les autres situations, l'arrêt du traitement a été réalisé soit chez des patients qui présentaient une anémie hypochrome microcytaire associée à une carence martiale mixte ou absolue, soit pour un patient, sans réalisation d'un bilan martial.



*Figure B17 : Durées de traitement chez les patients pour lesquels le traitement par fer per os a été arrêté.*

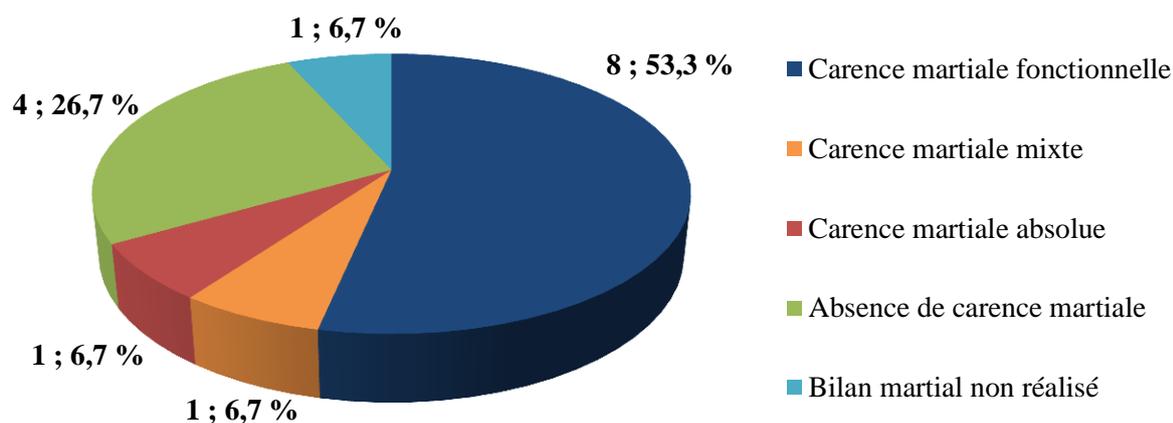


Figure B18 : Profils de la carence martiale chez les patients pour lesquels le traitement par fer per os a été arrêté.

Profil de la carence martiale	Effectif n	Taux de patients %
<b>Durée de traitement <math>\geq</math> 3 mois</b>		
Carence martiale fonctionnelle	3	20,0 %
Carence martiale mixte	1	6,7 %
Carence martiale absolue	0	0,0 %
Absence de carence martiale	2	13,3 %
Bilan martial non réalisé	0	0,0%
<b>Durée de traitement <math>&lt;</math> 3 mois</b>		
Carence martiale fonctionnelle	2	13,3 %
Carence martiale mixte	0	0,0 %
Carence martiale absolue	1	6,7 %
Absence de carence martiale	0	0,0 %
Bilan martial non réalisé	1	6,7 %
<b>Durée de traitement non retrouvée</b>		
Carence martiale fonctionnelle	3	20,0 %
Carence martiale mixte	0	0,0 %
Carence martiale absolue	0	0,0 %
Absence de carence martiale	2	13,3 %
Bilan martial non réalisé	0	0,0 %
Total	15	100,0 %

Tableau B11 : Répartition des profils biologiques de la carence martiale en fonction de la durée de traitement chez les patients pour lesquels le traitement par fer per os a été arrêté.

#### B2.3.4.2 Poursuite du traitement par fer per os

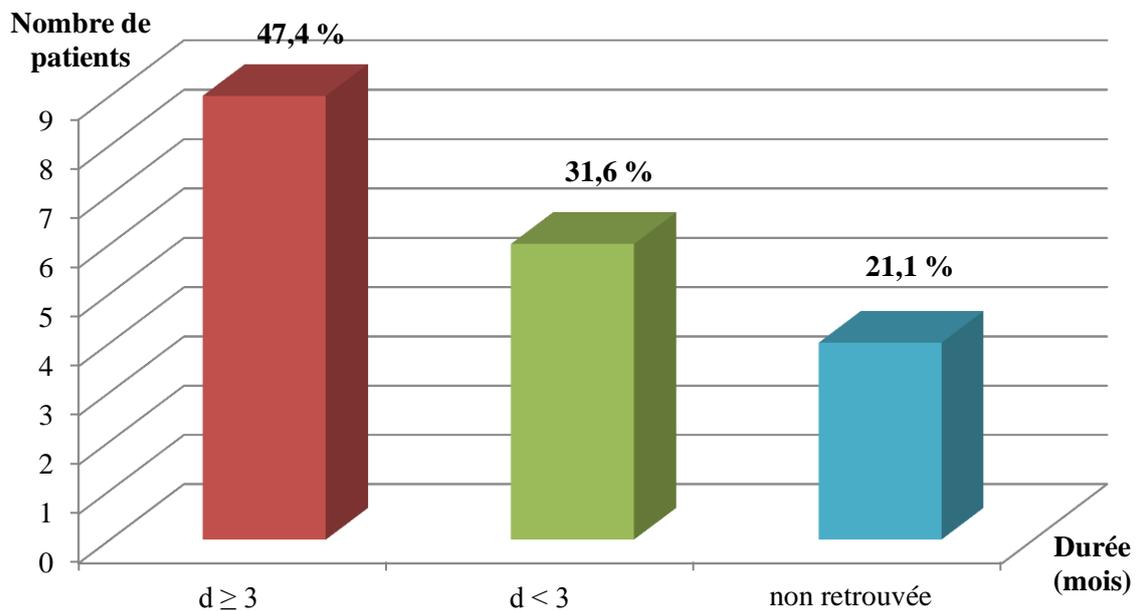
Le traitement par fer per os a été poursuivi par le service de gériatrie pour 56 % des patients inclus dans l'étude (19 patients). La majorité d'entre eux (47,4 %) avaient une prescription de fer depuis plus de 3 mois (*Figure B19*).

Concernant les profils biologiques, la majorité des patients (47,4 %) présentaient une carence martiale fonctionnelle associée à une anémie normocytaire normochrome ou hypochrome (*Figure B20*). Environ la moitié d'entre eux avaient une prescription de fer depuis plus de 3 mois, et l'autre moitié depuis moins de 3 mois (*Tableau B12*).

Le traitement a été poursuivi en l'absence de réalisation de bilan martial pour une part relativement importante de patients (21 %).

Pour 16 % des patients, le traitement a été poursuivi alors qu'ils ne présentaient pas de carence martiale et parmi eux, deux étaient non anémiés.

Les autres patients présentaient soit une carence martiale absolue associée à une anémie hypochrome microcytaire, soit une carence martiale mixte associée à une anémie normocytaire, à l'exception d'un patient qui n'était pas anémié.



*Figure B19 : Durées de traitement chez les patients pour lesquels le traitement par fer per os a été poursuivi.*

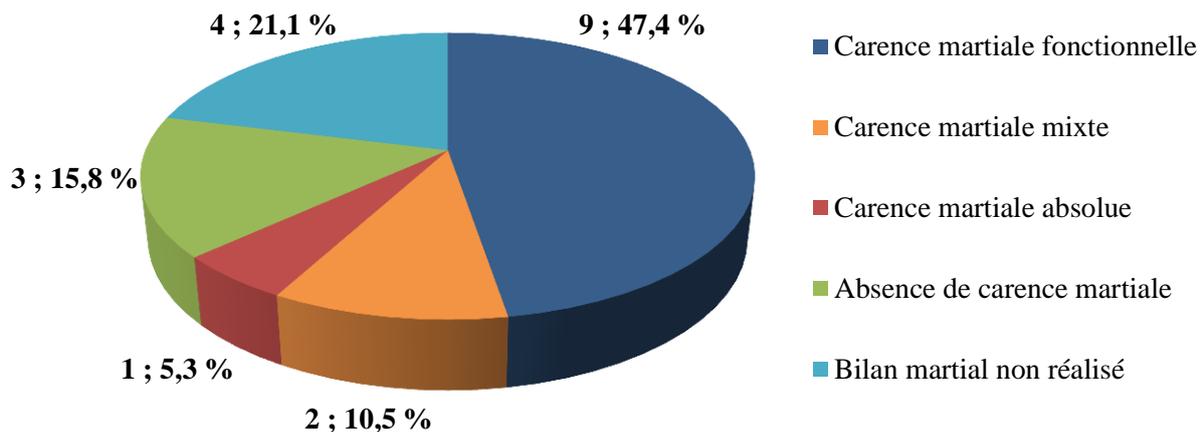


Figure B20 : Profils biologiques de la carence martiale chez les patients pour lesquels le traitement par fer per os a été poursuivi.

Profils de la carence martiale	Effectifs n	Taux de prescription %
<b>Durée de traitement <math>\geq 3</math> mois</b>		
Carence martiale fonctionnelle	4	21,0 %
Carence martiale mixte	0	0,00 %
Carence martiale absolue	1	5,3 %
Absence de carence martiale	1	5,3 %
Bilan martial non réalisé	3	15,8 %
<b>Durée de traitement <math>&lt; 3</math> mois</b>		
Carence martiale fonctionnelle	4	21,0 %
Carence martiale mixte	1	5,3 %
Carence martiale absolue	0	0,0 %
Absence de carence martiale	1	5,3 %
Bilan martial non réalisé	0	0,0 %
<b>Durée de traitement non retrouvée</b>		
Carence martiale fonctionnelle	1	5,3 %
Carence martiale mixte	1	5,3 %
Carence martiale absolue	0	0,0 %
Absence de carence martiale	1	5,3 %
Bilan martial non réalisé	1	5,3 %
<b>Total</b>	<b>19</b>	<b>100 %</b>

Tableau B12 : Répartition des profils biologiques de la carence martiale en fonction des durées de traitement chez les patients pour lesquels le traitement par fer per os a été poursuivi.

#### *B2.3.4.3 Modification des spécialités et/ou des posologies de fer per os*

Une modification de la prescription de fer per os a été retrouvée pour 5 patients (26 %) pour lesquels le traitement a été poursuivi au cours de l'hospitalisation.

Pour 3 patients, la dose journalière de fer per os a été diminuée de moitié avec passage d'une dose de 160 mg/j à 80 mg/j en prise unique le matin. En revanche, l'un d'entre eux a bénéficié en plus d'une administration de fer injectable.

Pour le quatrième patient qui présentait une carence martiale fonctionnelle, le traitement par Tardyféron® (1 comprimé le matin) a été remplacé par la spécialité Ferrograd® en prise unique le matin. La dose journalière a ainsi été augmentée en passant de 80 à 105 mg/j. Ce même patient a bénéficié en plus d'une administration de fer injectable pendant l'hospitalisation.

Enfin, pour le cinquième patient, le schéma d'administration a été réajusté sur la journée pour améliorer la tolérance digestive : passage à 1 comprimé de Tardyféron® matin et soir au lieu de 2 comprimés le matin.

#### *B2.3.4.4 Instauration d'un traitement par fer injectable*

Au cours de l'hospitalisation, une prescription de fer injectable a été instaurée pour 14,7 % des patients inclus dans l'étude (5 patients). Celle-ci était soit associée à une poursuite du traitement par fer per os (2 patients), soit était prescrite en relais suite à un arrêt de traitement du fer oral (3 patients).

Concernant les profils biologiques, le traitement a été instauré chez des patients anémiés qui présentaient une carence martiale, soit fonctionnelle (4 patients), soit mixte (1 patient).

Le traitement a été instauré après au moins 3 mois de traitement par fer oral pour 3 patients ; pour les 2 autres, la durée de traitement n'a pas été retrouvée.

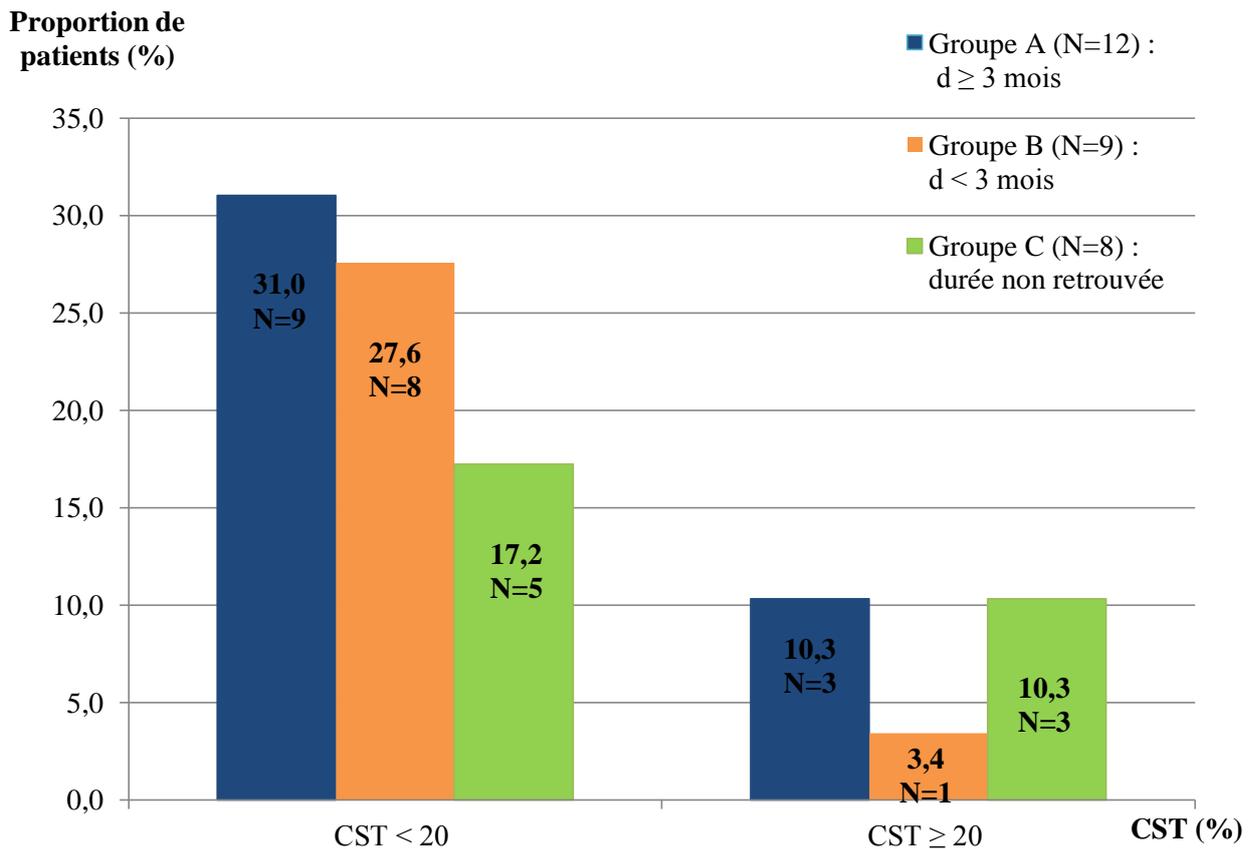
## ***B2.4 Etude de l'effet de la durée du traitement par fer per os :***

---

Le bilan martial n'ayant pas été réalisé chez tous les patients inclus dans l'étude, l'effet de la durée de traitement sur la correction de la carence martiale et de l'anémie a été étudié seulement chez les 29 patients pour lesquels un bilan martial a été réalisé.

### ***B2.4.1 Sur la correction de la carence martiale***

---



*Figure B21 : Effet de la durée du traitement sur la correction de la carence martiale.*

## B2.4.2 Sur la correction de l'anémie

### ❖ Etude des taux d'hémoglobine à l'inclusion et à l'initiation du traitement

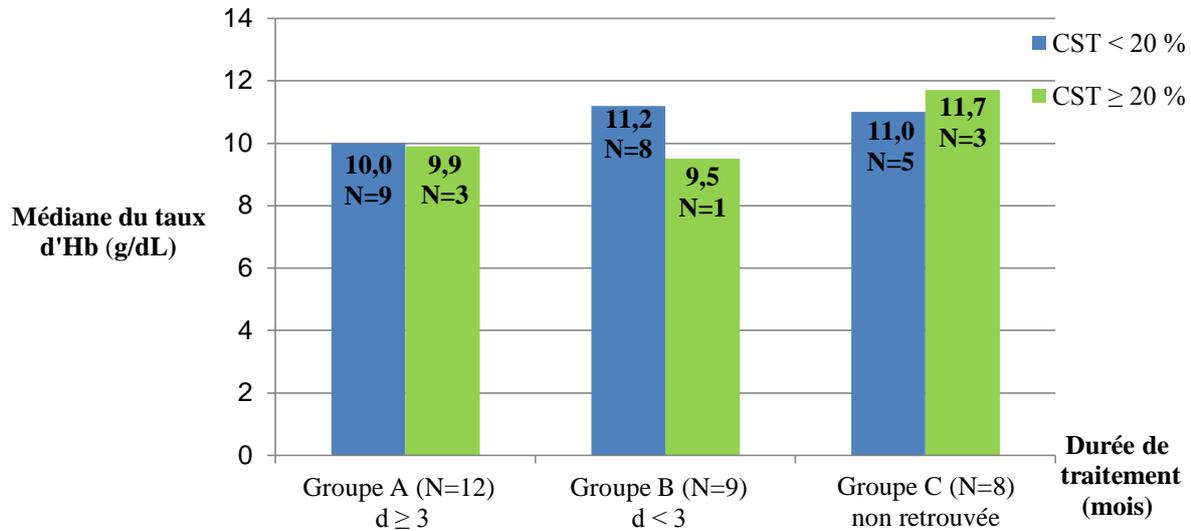


Figure B22 : Comparaison des taux d'hémoglobine à l'entrée dans le service de gériatrie en fonction de la durée du traitement et de la présence ou non d'une carence martiale à l'inclusion.

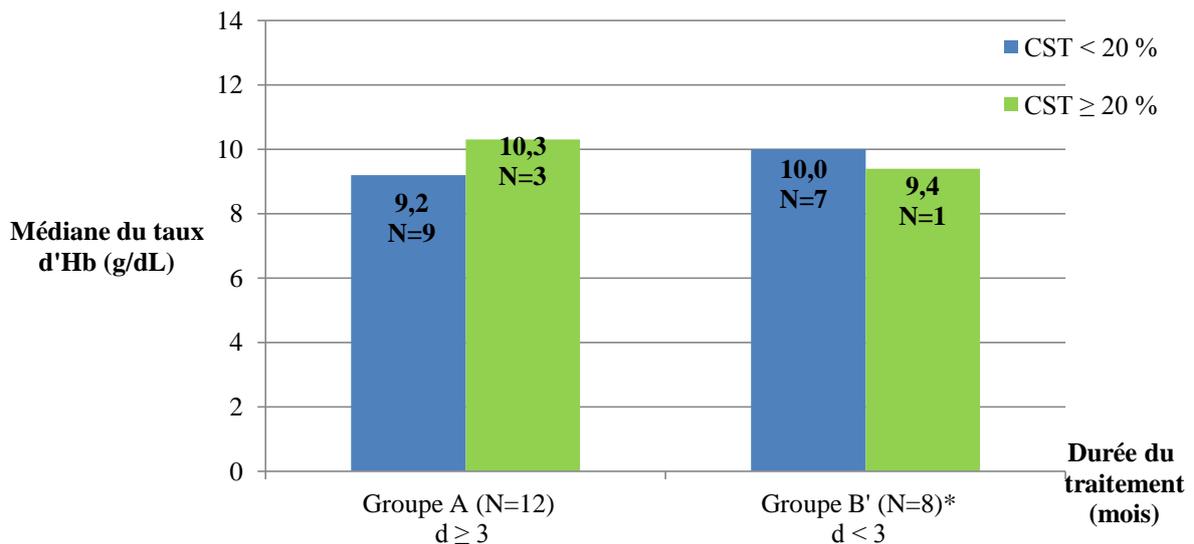


Figure B23 : Comparaison des taux d'hémoglobine à l'initiation du traitement en fonction de la durée du traitement et de la présence ou non d'une carence martiale à l'inclusion.

\*Parmi les patients qui prenaient du fer depuis moins de 3 mois (Groupe B), le taux d'hémoglobine initial n'a pas été retrouvé pour un patient.

❖ *Etude de l'évolution du taux d'hémoglobine entre l'initiation du traitement et l'inclusion*

▪ Groupe A : patients avec  $d \geq 3$  mois (N=12)

Le taux d'hémoglobine initial a été retrouvé pour tous les patients qui prenaient du fer depuis plus de 3 mois. L'évolution du taux d'hémoglobine entre l'initiation du traitement par fer per os et l'entrée du patient en gériatrie a donc pu être évaluée. La moyenne de leur taux d'hémoglobine initial était de 9,2 +/- 1,3 g/dL avec une médiane à 9,3 g/dL. La moyenne de leur taux d'hémoglobine après traitement, obtenue lors de leur entrée en gériatrie était de 10,2 +/- 2,1 g/dL avec une médiane à 10,0 g/dL. La moyenne de l'évolution de leur taux d'hémoglobine était de 1,0 +/- 1,9 g/dL avec une médiane de 0,3 g/dL.

▪ Groupe B : patients avec  $d < 3$  mois (N=9)

Parmi les 9 patients qui prenaient du fer depuis moins de 3 mois, le taux d'hémoglobine initial a été retrouvé pour 8 d'entre eux. La moyenne de leur taux d'hémoglobine initial était de 9,9 +/- 1,0 g/dL avec une médiane à 10,0 g/dL. La moyenne de leur taux d'hémoglobine après traitement, obtenue lors de leur entrée en gériatrie était de 10,7 +/- 2,1 g/dL avec une médiane à 11,2 g/dL. La moyenne de l'évolution de leur taux d'hémoglobine était de 0,8 +/- 1,8 g/dL avec une médiane à 1,2 g/dL.

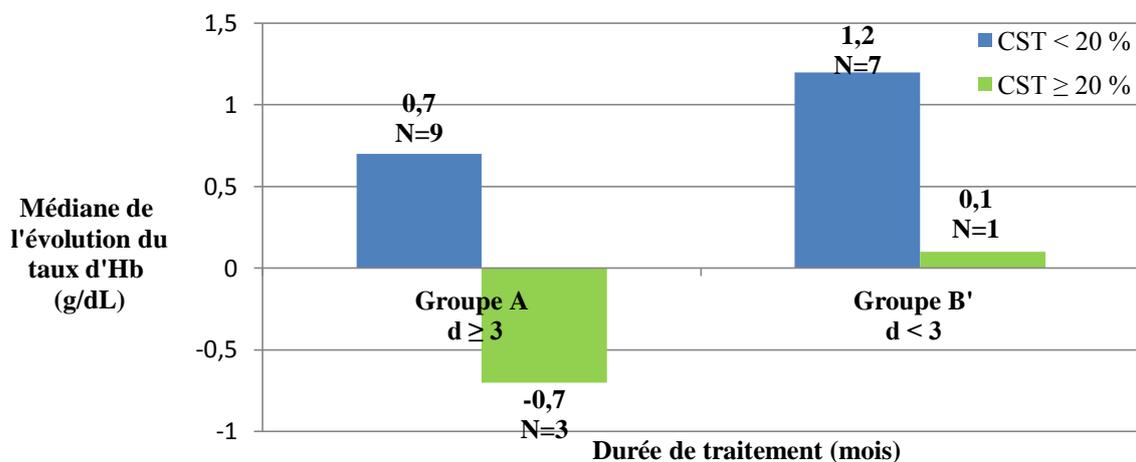


Figure B24 : Comparaison de l'évolution du taux d'hémoglobine (entre l'initiation du traitement et l'entrée en gériatrie) en fonction de la durée du traitement et de la présence ou non d'une carence martiale à l'inclusion.

## B3. DISCUSSION

---

### *B3.1 Caractéristiques médico-sociales*

---

A l'inclusion, 62 % des patients de notre étude étaient âgés de 80 à 89 ans avec une légère prédominance de patients âgés de plus de 85 ans, l'âge moyen étant de 87,3 ans (*Figure B1*). Toutefois, la majorité des patients étaient âgés de plus de 90 ans et la classe dite du grand âge (« oldest-old ») définie à partir de 85 ans par les gériatres anglo-saxons (31) était la plus importante, puisqu'elle concernait 67,7 % des patients.

Ces résultats sont comparables à d'autres études réalisées en gériatrie, et en particulier à l'étude d'Andro et al., qui a consisté à évaluer les prescriptions médicamenteuses de 200 patients entrant dans le service de court séjour gériatrique du CHU de Brest (86). Dans cette étude, la moyenne d'âge des patients était légèrement inférieure (84,7 ans), mais la classe des 80-89 ans concernait également 62 % des patients hospitalisés avec une part plus importante de patients âgés de 85 à 89 ans (36,5 % versus 26 % pour la classe des 80-84 ans). La classe dite du « grand-âge » concernait un peu plus de la moitié des patients (53 %). De même, dans deux autres études réalisées en gériatrie, l'une au centre hospitalier Princesse-Grace de Monaco, et l'autre à l'hôpital Emile Roux en région parisienne, les patients étaient majoritairement âgés entre 80 et 90 ans, puisque l'âge moyen des patients inclus dans ces deux études, était respectivement de 89,5 ans et de 85,6 (87,88).

Concernant le mode de vie, l'étude d'Andro et al. (86) a rapporté de façon similaire à la nôtre (*Figure B2*), que la majorité des patients hospitalisés en gériatrie arrivaient de leur domicile (77 %). L'étude de Fanello et al. (89) réalisée il y a une vingtaine d'années au CHU d'Angers sur des personnes âgées de 75 ans et plus admises par le service des Urgences, rapportait également que plus de la moitié des patients arrivaient de leur domicile avant leur hospitalisation (58 %), alors que 40 % d'entre eux étaient institutionnalisés. De façon comparable à notre étude, la majorité des patients qui arrivaient de leur domicile y vivaient avec un membre de leur famille (58,6 %), mais une part importante s'y retrouvait seuls (41,4 %). Les patients institutionnalisés vivaient également préférentiellement en maisons de retraite (70 % versus 25 % en foyer logement). Par ailleurs, cette même étude a rapporté que le lieu de vie des personnes âgées

dépendait significativement de l'âge, puisque les plus âgés résidaient préférentiellement en institution, alors que les plus jeunes restaient à domicile. Toutefois, après 90 ans, seuls 24,6 % des patients vivaient à domicile, alors que dans notre population, pour cette même tranche d'âge, le mode de vie à domicile concernait 50 % des patients (*Tableau B1*). Même si nos résultats ne permettent pas de tirer de réelles conclusions, il est probable qu'avec l'amélioration des conditions de vie, les personnes âgées vivent aujourd'hui plus longtemps chez elles.

Le score GIR médian obtenu et évalué à 3 reflète un niveau de dépendance relativement élevé de la population étudiée et est caractéristique d'une population gériatrique. Ce résultat est comparable à l'étude d'Oasi et al. réalisée dans le service de gériatrie de l'Hôpital Charles Foix en région parisienne, qui rapportait également un score GIR moyen de 3,4 pour l'ensemble des patients hospitalisés en court séjour, en soins de suite et en soins de longue durée (90). Avec un score GIR inférieur ou égal à 4 obtenu pour 88 % des patients inclus dans notre étude (*Figure B3*), une aide quotidienne s'avérait indispensable pour la majorité des patients. Cette aide était probablement assurée pour les patients qui vivaient en EHPAD. En revanche, nous avons pu constater qu'aucune aide n'a été retrouvée pour 40 % des patients qui vivaient seuls à domicile (*Figure B4*), alors qu'il s'agissait de patients GIR 3 et 4, qui auraient eu besoin à minima d'une aide quotidienne pour les transferts, la toilette et l'habillement. Devant cette absence d'aide, nous pouvons nous interroger sur la bonne observance de leur traitement.

Concernant les motifs d'hospitalisation, l'étude de Saint-Jean et al. (91) réalisée sur des patients âgés de plus de 80 ans et hospitalisés dans une unité de médecine interne et gériatrie rapportait, à l'exception des chutes qui n'étaient pas citées, les mêmes principaux motifs d'hospitalisation : les pathologies cardio-vasculaires, les maladies dégénératives du système nerveux et les infections (*Figure B5*). En effet, d'après l'Enquête Santé et Protection Sociale de l'IRDES réalisée en 2008 (30), avec des taux respectifs de 74 % et 18 %, les maladies cardio-vasculaires et les problèmes neurologiques font partis des pathologies fréquemment rencontrées chez les personnes âgées. Les autres pathologies fréquentes sont représentées par les troubles de la vue (89 %), les maladies ostéo-articulaires (64 %), les maladies endocriniennes et métaboliques (57 %), les maladies digestives (29 %), les maladies psychiques (23 %) et les maladies respiratoires (25 %). Dans notre étude, parmi les patients qui étaient hospitalisés pour un problème cardiaque, la majorité présentait une insuffisance cardiaque. L'insuffisance cardiaque constitue en

effet un motif fréquent d'hospitalisation en gériatrie, puisque la prévalence de l'insuffisance cardiaque augmente avec l'âge (92). D'après l'enquête de Saudubray et al. (93), celle-ci s'élèverait en France à 10,3 % dans la population des personnes âgées de plus de 60 ans, et à plus de 20 % chez les personnes âgées de plus de 80 ans. La part relativement importante de patients hospitalisés pour causes de chutes peut être liée à la fréquence élevée des maladies ostéo-articulaires qui constituent un des facteurs de risque de survenue d'une chute chez les personnes âgées. Celle-ci peut être également liée à la prescription élevée des psychotropes chez les personnes âgées et en particulier à celle des benzodiazépines (94), qui était en effet importante dans notre population (*Tableau B3*).

Avec en moyenne 10 spécialités prescrites par jour, l'analyse du traitement global des patients montre que nous sommes en présence d'une population polymédicamentée. Cela est classiquement observé en gériatrie et reflète l'importance de la polyopathie (94). Ces résultats sont comparables à d'autres études et en particulier à celle de Matheron et al. (95) réalisée dans un service de court séjour gériatrique, qui rapportait également une moyenne de 10,7 spécialités par ordonnance.

## ***B3.2 Caractéristiques biologiques***

---

### ***B3.2.1 Une population carencée en fer***

---

Les résultats des dosages de la ferritine montrent que les réserves en fer ont été reconstituées pour la majorité des patients, puisque 79,4 % d'entre eux (27/34) ont une ferritine normale ou élevée et que la valeur médiane de la ferritine (190 µg/L) se situe dans les normes du laboratoire (*Tableau B6*). Les patients inclus dans l'étude ayant une supplémentation en fer par voie orale, ces premiers résultats ne sont pas surprenants.

En revanche, si nous regardons les résultats des dosages du Coefficient de Saturation de la Transferrine (CST), nous constatons que malgré des réserves en fer conservées, la majorité des patients présente une carence martiale, puisque 74 % d'entre eux (20/27) ont un CST abaissé (*Tableau B6*). Nous remarquons par ailleurs qu'avec une médiane à 14 %, le CST est dans l'ensemble moyennement abaissé. Le CST mesurant la biodisponibilité plasmatique du fer pour les cellules, son abaissement montre que le fer est difficilement libéré de ses réserves, ce qui peut être à l'origine d'une érythropoïèse insuffisante. Cette situation fréquemment rencontrée dans les

états inflammatoires chroniques, est connue dans la littérature sous le terme de carence martiale fonctionnelle (CMF). A l'opposé, un épuisement des réserves associé à un CST effondré est en faveur d'une carence martiale dite absolue (CMA).

Les seuils des paramètres biologiques du métabolisme du fer pour définir le profil de la carence martiale chez le sujet âgé ne font pas encore l'objet d'un réel consensus. Dans notre étude, pour distinguer la CMF de la CMA, les valeurs seuils des paramètres biologiques (ferritine, CST et Rs-Tf) ont été choisies en se basant sur les dernières recommandations de la HAS (38), les données de la littérature et en particulier celles d'un article récent publié par Gavazzi en 2014 (11), ainsi que sur les normes du laboratoire du CHU de Poitiers. Nous avons ainsi distingué la CMA de la CMF en choisissant des valeurs discriminantes à 30 µg/L chez l'homme ou à 20 µg/L chez la femme pour la ferritine, et à 20 % pour le CST. Parmi les 22 patients carencés (*Tableau B5*), 77,3 % avaient une CMF, au moins 13,6 % avaient une CMM et 9,1 % une CMA (*Figure B7*).

### *B3.2.2 Une population anémiée*

---

Les résultats de l'hémogramme montrent que 79 % des patients inclus dans notre étude étaient anémiés à l'entrée dans le service de gériatrie, malgré une prescription de fer par voie orale dans leur traitement habituel (*Figure B8*).

Ainsi, en rapportant ce résultat au nombre total de patients hospitalisés dans le service de gériatrie du CHU de Poitiers entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 31 décembre 2013, l'anémie concernait au moins 6 % des patients hospitalisés en gériatrie. Une enquête nationale récente réalisée par Berrut et al. (1), qui a évalué les pratiques de prise en charge de l'anémie par carence martiale dans plusieurs services de gériatrie, a rapporté que la fréquence des patients anémiés à l'entrée dans les services était très variable, puisqu'elle s'étendait de 2,2 à 90 %. Toutefois, la médiane de répartition se situait à 50 %, ce qui révèle que l'anémie reste un problème fréquent en gériatrie, puisqu'elle concernerait environ la moitié des patients hospitalisés.

En vue d'évaluer la prévalence de l'anémie chez les patients présentant une carence martiale, nous avons analysé l'hémogramme des patients carencés, puis comparé ces résultats par rapport aux patients non carencés. Nous avons aussi étudié les profils biologiques de l'anémie en fonction des différents profils de carence martiale.

Ainsi, nous avons constaté que 86 % des patients carencés en fer étaient également anémiés lors de leur entrée dans le service de gériatrie.

Parmi les patients présentant une carence martiale fonctionnelle (pure ou mixte), une anémie était présente chez 85 % d'entre eux. Concernant le profil biologique, nous avons retrouvé une majorité d'anémie normochrome normocytaire, puisque les taux médians du VGM et de la CCMH étaient respectivement de 91,7 fL et de 32 %. Cette anémie était pour la majorité des patients modérée avec un taux d'hémoglobine médian de 10,4 g/dL. Ces résultats sont concordants par rapport aux données de la littérature. C'est en particulier ce profil biologique qui est décrit dans un article récent publié par Gavazzi en juin 2014 dans une revue de Gériatrie spécialement dédiée à la carence martiale du sujet âgé (11).

Les deux patients qui présentaient une carence martiale absolue étaient également anémiés. Il s'agissait d'une anémie sévère, puisque le taux d'hémoglobine médian était de 6,9 g/dL et dans les deux cas, l'anémie était hypochrome microcytaire, puisque les taux médians de la CCMH et du VGM étaient respectivement de 30,2 % et 72,9 fL. Ces résultats sont cohérents, puisque c'est ce profil biologique qui est typiquement retrouvée dans les situations de carence martiale absolue (11).

Parmi les patients non carencés en fer à l'inclusion, nous avons constaté qu'une anémie était toutefois bien présente, puisqu'elle a été retrouvée chez 71 % des patients. Cette anémie était majoritairement normocytaire (médiane du VGM : 91,1 fL), à l'exception d'un patient qui présentait une anémie macrocytaire (VGM : 106,5 fL). Il s'agissait d'une anémie modérée, mais légèrement plus profonde que chez les patients carencés, puisque le taux d'hémoglobine médian était de 9,9 g/dL (versus 10,7 g/dL chez l'ensemble des patients carencés). La prévalence de l'anémie restant élevée chez des patients non carencés en fer, cela suggère que la carence martiale n'était pas seule responsable de la survenue d'une anémie dans notre population.

### ***B3.3 Le bon usage du fer***

---

#### ***B3.3.1 La prescription initiale***

---

Les résultats de mes recherches concernant la nature du prescripteur initial montrent que la prescription de fer per os a été préférentiellement réalisée par un médecin hospitalier. En effet, au moins la moitié des prescriptions ont été réalisées à l'hôpital alors que le taux de prescription par

un médecin libéral était seulement de 23 % (*Figure B13*). Le prescripteur initial n'ayant pas été retrouvé pour une part relativement importante de patients (26 %), ces résultats décrivent une tendance et ne permettent pas de conclure sur une prescription du fer per os majoritairement hospitalière.

Toutefois, les résultats de deux enquêtes nationales réalisées auprès de praticiens hospitaliers rapportent que la prescription de fer per os est massive à l'hôpital et reste le traitement préférentiellement utilisé par les médecins dans la prise en charge de la carence martiale, devant l'utilisation du fer injectable. En effet, d'après l'enquête SUPFER réalisée en 2009 par Lasocki et al. (96) auprès de plusieurs médecins spécialistes exerçant en milieu hospitalier, 75 % des médecins toutes spécialités confondues ont déclaré prescrire du fer oral et 89 % des médecins du groupe « autres spécialités », qui était composé principalement de gériatres. L'enquête nationale de Berrut et al. (1) réalisée en 2013 confirme ce taux de prescription élevé, puisqu'au moins 64 % des gériatres ont déclaré prescrire en première intention le fer oral.

La recherche de la date d'initiation du traitement par fer per os a montré qu'au moins 44 % des patients prenaient du fer depuis plus de 3 mois, et plus de la moitié d'entre eux (53,3 %) en prenaient même depuis plus de 6 mois (*Figure B14*). A l'inclusion, ayant une prévalence importante de patients carencés et anémiés (86 %) avec une majorité de patients prenant du fer depuis plus de 3 mois, sachant que la durée de traitement recommandée pour reconstituer les réserves en fer de l'organisme et corriger l'anémie est de 3 à 6 mois, nous pouvons nous interroger sur l'efficacité du traitement par fer per os, d'autant plus que la majorité des patients ont une carence martiale fonctionnelle associée à un syndrome inflammatoire.

En interrogeant les médecins libéraux, nous avons constaté qu'une carence en fer n'était pas systématiquement recherchée à l'initiation du traitement, puisque le plus souvent le fer était uniquement prescrit devant la présence d'une anémie diagnostiquée par une diminution du taux d'hémoglobine. En effet, seul 37,5 % des médecins ont déclaré réaliser un bilan martial et en les interrogeant sur la nature des paramètres recherchés, celui-ci était réalisé que partiellement. En particulier, le CST n'a pas été cité alors que c'est un marqueur indispensable pour mettre en évidence une carence et notamment la carence martiale fonctionnelle, qui est fréquente en gériatrie. Par ailleurs, dans tous les cas, le bilan martial a été réalisé tardivement puisqu'une anémie était déjà installée. Même si nous sommes limités par l'aspect déclaratif de cette enquête et

la petite taille de l'échantillon, les réponses des médecins permettent de dresser quelques constats. Elles suggèrent notamment que la problématique de la carence martiale est plus ou moins confondue à celle de l'anémie en médecine de ville. Le manque d'exploration de la carence martiale s'explique également par le coût particulièrement élevé des dosages.

Il est important de rappeler qu'en cas de carence martiale, la survenue d'une anémie n'est pas immédiate, puisqu'elle s'installe en deux temps. En effet, dans un premier temps, seuls les réserves en fer diminuent et c'est à ce stade que le dosage de la ferritine est le plus sensible. Les anomalies de l'hémogramme ne surviennent que dans un second temps, avec tout d'abord une diminution de la CCMH puis du VGM, et enfin du taux d'hémoglobine seulement si la carence se poursuit. Par conséquent, le taux d'hémoglobine est un marqueur peu sensible de la carence en fer et dans tous les cas tardif. (96)

La seule diminution du taux d'hémoglobine ne justifie donc pas automatiquement un traitement par fer per os, car celle-ci ne permet pas d'affirmer le diagnostic d'une carence en fer au vu des multiples autres causes possibles de l'anémie et notamment chez la personne âgée. Il serait par ailleurs plus judicieux d'envisager une prise en charge précoce de la carence, afin d'éviter la survenue d'une anémie et les complications inhérentes que celle-ci entraîne.

A l'hôpital, un bilan martial à l'initiation du traitement a été réalisé de façon quasi-systématique, puisque pour au moins 64,7 % des patients. Toutefois, aucun bilan martial n'a été retrouvé à l'initiation pour 23,5 % des patients, ce qui laisse encore une marge d'amélioration pour une instauration de traitement devant la recherche systématique d'une carence martiale. A l'exception des récepteurs solubles de la transferrine, l'ensemble des marqueurs nécessaires au diagnostic de la carence martiale était systématiquement dosé. Néanmoins, notre enquête ne permet pas de déterminer les marqueurs réellement pris en compte par les praticiens pour le diagnostic de la carence martiale.

En analysant les résultats du bilan martial (lorsqu'il a été fait), nous avons constaté que le traitement par fer per os a bien été initié à chaque fois devant la présence d'une carence et pour la majorité d'entre eux, il s'agissait d'une carence martiale fonctionnelle, puisque la médiane de la ferritine était de 58 µg/L et celle du CST de 10 %. Le fer per os a donc bien été instauré conformément aux recommandations actuelles, qui préconisent d'utiliser le fer per os en première intention quel que soit le profil de la carence martiale et le fer intraveineux seulement en deuxième intention en cas d'échec du traitement par fer per os.

En analysant ensuite les résultats de leur bilan biologique à l'entrée dans le service de gériatrie, si une légère amélioration du bilan martial a bien été constatée, ces mêmes patients (à l'exception d'un) étaient toujours carencés et tous présentaient encore une carence martiale fonctionnelle. En effet, les médianes de la ferritine et du CST étaient respectivement de 118 µg/L et de 12 %.

La supplémentation par fer per os n'a donc pas été suffisante pour corriger la carence, en lien peut-être avec le fait qu'en cas de CMF, les médiateurs de l'inflammation bloquent l'absorption intestinale du fer et son relargage des macrophages vers la circulation sanguine, d'où un CST qui reste diminué. Dans ces situations de CMF, un traitement par fer intraveineux pourrait ainsi être envisagé puisqu'il permettrait de court-circuiter la barrière intestinale.

Comme en médecine de ville, nous avons constaté par ailleurs que les patients étaient déjà anémiés (à l'exception d'un) lors de l'instauration du traitement.

Le taux d'hémoglobine moyen à partir duquel les patients anémiés ont été traités est comparable à celui qui a été rapporté par l'enquête nationale de Berrut et al. (1) ayant permis d'évaluer les pratiques de prise en charge de la carence martiale en gériatrie. En effet, cette enquête a rapporté que les praticiens traitaient l'anémie le plus souvent pour un taux d'hémoglobine de 9 g/dL avec une moyenne de 10,24 +/- 0,89 g/dL.

### *B3.3.2 Les spécialités et posologies prescrites*

---

Pour 82 % des patients, la dose journalière prescrite était conforme à la posologie moyenne recommandée par les données du Vidal et du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). Toutefois, une majorité de patients (44 %) prenait du fer à une dose élevée (supérieure à 160 mg/j) ce qui pourrait expliquer la part importante de mauvaise tolérance digestive qui a été rapportée (*Figures B15 et B16*).

Or, en analysant le taux de troubles digestifs rapportés par les patients en fonction de la dose de fer journalière prescrite, le taux de troubles digestifs était étonnamment plus faible chez les patients qui prenaient du fer à une dose élevée par rapport aux patients qui prenaient du fer à une dose intermédiaire et basse. En effet, seuls 33 % des patients qui prenaient du fer à une dose élevée ont rapporté des troubles digestifs, alors que pour les patients qui prenaient du fer à une dose intermédiaire et basse, ce taux s'élevait respectivement à 54 % et 83 %. Une part importante de patients n'ayant pas été interrogée (29 %), notamment parmi les patients qui prenaient une dose élevée (47 %) et la taille des échantillons étant petits, les résultats restent biaisés et ne décrivent

qu'une tendance qui resterait à être confirmée par une étude à plus grande échelle. Toutefois, la mauvaise tolérance digestive d'une supplémentation en fer per os est une information bien connue dans la littérature. D'après Chassagne et al. (61), celle-ci est particulièrement observée à partir d'une dose journalière de 180 mg et concernerait à cette dose, 20 % des patients sous traitement. Une hypothèse reste possible : au regard de l'importance des troubles digestifs chez les patients qui prenaient du fer à une dose inférieure à 80 mg/j, une dose quotidienne basse a peut-être été volontairement prescrite par le médecin.

### *B3.3.3 Les modalités d'administration*

---

Concernant la répartition des prises de fer au cours de la journée, une part relativement importante de patients prenait du fer le soir (13 patients soit 38 %) et à l'exception d'un patient, il s'agissait d'une prise de Tardyféron® (*Tableau B10*). Cette spécialité contenant de la vitamine C pourrait être à l'origine des troubles du sommeil rapportés par 50 % des patients interrogés (soit 12 patients) (*Figure B16*).

En analysant les posologies du fer per os chez les patients qui souffraient d'insomnie, nous avons constaté que plus de la moitié d'entre eux (7 patients soit 58 %), avaient en effet une prise de Tardyféron® le soir. A l'exception d'un patient qui n'a pas rapporté de troubles du sommeil, cette information n'a pas pu être vérifiée chez les autres patients qui avaient une prise de Tardyféron® le soir, car ils n'ont pas été interrogés. Les causes d'insomnie chez la personne âgée étant nombreuses, et la taille de notre échantillon restant petit, cela ne permet pas bien sûr de confirmer l'implication de la prise de Tardyféron® le soir dans la survenue des troubles du sommeil, d'autant plus que la teneur en vitamine C de cette spécialité reste faible (30 mg). Là encore, une étude à plus grande échelle mériterait d'être menée. Mais compte-tenu de l'effet excitant bien connu de cette dernière, un lien reste fort probable. Par conséquent, la prise des spécialités à base de fer et contenant de la vitamine C devrait être évitée le soir.

L'administration à jeun ayant l'avantage d'améliorer l'absorption intestinale donc l'efficacité, il est préférable de prendre les sels de fer avant le repas comme ce fût le cas pour 50 % des patients interrogés. Cependant, la prise pendant le repas est également conseillée pour permettre une meilleure tolérance digestive. Suite à une analyse de la tolérance digestive en fonction de la prise ou non des sels de fer au cours du repas, nous avons constaté que la fréquence de survenue des troubles digestifs était légèrement moindre chez les patients prenant leur traitement pendant le

repas par rapport à ceux qui le prenaient avant le repas. En effet, des troubles digestifs ont été rapportés par 75 % des patients qui prenaient leur traitement avant le repas, versus 55 % des patients qui le prenaient pendant le repas. Là encore, compte-tenu de la taille de nos échantillons et de l'aspect déclaratif de notre enquête, ces résultats ne permettent pas de tirer de réelles conclusions.

#### *B3.3.4 L'évolution de la prescription au cours de l'hospitalisation*

---

Le traitement a été arrêté pour une part relativement importante de patients (44 %). Globalement, l'arrêt du traitement était approprié puisque les patients présentaient soit une CMF, soit n'étaient pas ou plus carencés (*Figure B18*). Dans le premier cas, il n'y avait en effet pas d'intérêt à poursuivre le fer per os compte-tenu du mécanisme physiopathologique de la carence martiale fonctionnelle, qui entraîne un blocage de l'absorption intestinale du fer et de son relargage des macrophages. Par conséquent, la poursuite du traitement par fer per os n'aurait probablement pas permis la correction de la carence. On peut toutefois discuter de la pertinence de l'arrêt du traitement pour deux patients qui prenaient du fer depuis moins de 3 mois. En effet, pour le premier, le traitement aurait pu a priori être poursuivi puisqu'il présentait une carence martiale absolue ; pour le deuxième, l'arrêt du traitement sans contrôle de la normalisation du bilan martial ne permettait pas d'exclure l'absence de carence. Si toutefois l'arrêt du traitement était globalement justifié, la poursuite du traitement par fer per os pour la majorité des patients inclus dans l'étude (56 %) était discutable. En effet, pour certains patients, le traitement a été poursuivi alors qu'ils n'étaient pas carencés ; pour d'autres, il a été poursuivi sans confirmation de la présence d'une carence martiale et pour la majorité des patients, le traitement a été poursuivi devant la présence d'une carence martiale fonctionnelle pure ou mixte (*Figure B20*). Pour ces derniers patients, compte-tenu du mode d'action du fer per os et du mécanisme physiopathologique de la CMF, l'intérêt à poursuivre le fer per os pourrait être discuté, et ce d'autant plus pour les patients qui avaient un traitement depuis plus de 3 mois. Il aurait peut-être été intéressant chez ces patients d'envisager un traitement par voie injectable, puisqu'ayant l'avantage de court-circuiter la barrière intestinale, il aurait éventuellement permis une meilleure correction de la carence. Cependant, seuls 14,7 % des patients inclus dans l'étude ont réellement bénéficié d'une prescription de fer injectable pendant l'hospitalisation. Devant la part importante

de carence martiale fonctionnelle en gériatrie, il serait ainsi intéressant de discuter de la place du fer injectable.

### ***B3.4 Effet de la durée de traitement***

---

Les résultats de l'étude de l'effet de la durée du traitement sur la correction de la carence martiale montrent que des patients restent carencés malgré des traitements par fer per os qui ont été supérieurs à 3 mois (*Figure B21*). De plus, nous pouvons constater que la proportion des patients carencés ayant eu un traitement supérieur à 3 mois est légèrement plus importante que celle des patients carencés ayant eu un traitement pendant moins de 3 mois (31 % versus 27,6 %) ; néanmoins ces proportions restant très proches, il y a peu de chance pour que cette différence soit significative (*Figure B21*). Une durée de traitement insuffisante (inférieure à 3 mois) ne semble donc pas expliquer la persistance de la carence martiale. De même, une durée de traitement supérieure à 3 mois ne semble pas améliorer la correction de la carence.

D'autre part, une durée de traitement supérieure à 3 mois ne semble pas améliorer la correction de l'anémie. En effet, la médiane du taux d'hémoglobine des patients carencés ayant eu un traitement supérieur à 3 mois est inférieure à celle des patients carencés ayant eu un traitement pendant moins de 3 mois (*Figure B22*). De plus, en regardant l'évolution du taux d'hémoglobine des patients entre l'initiation du traitement et leur entrée en gériatrie, nous avons observé une évolution plus importante des taux d'hémoglobine chez les patients carencés qui prenaient du fer depuis moins de 3 mois par rapport aux patients carencés qui en prenaient depuis plus de 3 mois (évolution de 1,2 g/dL versus 0,7 d/dL) (*Figure B24*). Ainsi, l'anémie semble mieux se corriger en début de traitement. En effet, si le traitement est efficace, le taux d'hémoglobine est le premier paramètre à se modifier, puisqu'une crise réticulocytaire survient normalement entre J7 et J12 (48). La correction de l'anémie devrait normalement survenir au bout de 1 ou 2 mois (3 mois maximum), bien avant la normalisation de la ferritine qui peut prendre jusqu'à 6 mois voire 1 an. Ainsi, la majorité des patients restant carencés et anémiés après 3 mois de traitement, nous pouvons nous interroger sur l'intérêt de poursuivre un traitement par fer per os au-delà de 3 mois, comme le préconise les données du Vidal.

### ***B3.5 Les causes potentielles de la persistance de la carence martiale***

---

Au regard du taux important de patients présentant une carence martiale à l'entrée dans le service de gériatrie malgré un traitement par fer per os, et au regard des données de la littérature, quatre hypothèses permettant d'expliquer la persistance de la carence martiale chez la personne âgée peuvent être dégagées :

- ✓ la présence d'un syndrome inflammatoire, compte-tenu de l'importance de la polypathologie chez le sujet âgé et de l'importance de la CMF dans notre population ;
- ✓ la présence d'une insuffisance rénale chronique, compte-tenu de la diminution de la fonction rénale avec l'avancée en âge ;
- ✓ la présence d'une interaction médicamenteuse, compte-tenu de l'importance de la polymédication chez la personne âgée ;
- ✓ une mauvaise observance.

#### ***B3.5.1 Hypothèse 1 : la présence d'un syndrome inflammatoire ?***

---

La forte prévalence de la carence martiale fonctionnelle et mixte (91 % des patients carencés) dans notre population reflète l'importance du mécanisme inflammatoire dans le développement de la carence martiale en gériatrie, qui à l'origine d'une séquestration du fer dans le système réticulo-endothélial des macrophages et d'un blocage de son absorption au niveau intestinal, entraîne une indisponibilité du fer pour l'érythropoïèse. Ce mécanisme fait intervenir l'hepcidine, une hormone hyposidérémiant dont la synthèse est stimulée par l'inflammation. La présence d'un syndrome inflammatoire était en effet très fréquente dans notre population, puisqu'il concernait 91 % des patients à l'inclusion, et dans 71 % des cas, il s'agissait d'un syndrome inflammatoire modéré à important (*Figure B11*). Nous avons constaté par ailleurs que la médiane de la CRP des patients présentant une carence martiale était plus élevée que celle des patients non carencés (32,5 mg/L chez les patients carencés versus 12,0 mg/L chez les patients non carencés).

### B3.5.2 Hypothèse 2 : la présence d'une insuffisance rénale chronique ?

L'insuffisance rénale chronique représente une des principales causes d'anémies du sujet âgé. En effet, l'étude du NHANES (55) a montré que l'anémie des personnes âgées était liée à une insuffisance rénale chronique dans 12,5 % des cas.

Par ailleurs, une étude italienne a rapporté que la prévalence de l'anémie avait tendance à augmenter avec la sévérité de l'insuffisance rénale chronique, autrement dit, avec la diminution du débit de filtration glomérulaire (97). D'après Chassagne et al. (92), celle-ci concernerait 82 % des patients présentant une clairance < 19 mL/min, versus 30 % des patients présentant un débit de filtration glomérulaire compris entre 50 et 59 mL/min. Le principal mécanisme physiopathologique permettant d'expliquer l'anémie associée à l'insuffisance rénale chronique est la baisse de la sécrétion endogène de l'érythropoïétine (EPO). L'inflammation, par le biais de la production de cytokines inflammatoires, en entraînant une carence en fer, pourrait être également incriminée dans la survenue d'une anémie associée à une insuffisance rénale. En effet, l'insuffisance rénale s'accompagnerait d'une augmentation de l'hépcidine sérique due à un état inflammatoire (8). Cependant, cette augmentation reste encore controversée.

Le rôle de l'insuffisance rénale chronique dans le développement de la carence martiale fonctionnelle étant évoqué dans la littérature et la fonction rénale diminuant avec l'avancée en âge, nous nous sommes ainsi intéressés à sa potentielle implication dans la survenue d'une carence martiale chez le sujet âgé. Les résultats de notre étude montrent que 64,7 % des patients présentaient effectivement une diminution de la fonction rénale. De plus, la majorité d'entre eux présentaient un DFG compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, ce qui pourrait être en faveur d'une insuffisance rénale chronique modérée (stade 3). Toutefois, nous sommes limités quant à l'interprétation de ces résultats pour plusieurs raisons. Tout d'abord, n'ayant pas étudié la fonction rénale des patients sur au moins 3 mois, nous ne pouvons pas conclure quant à la présence réelle d'une insuffisance rénale chronique, d'autant plus que nous n'avons pas pris en compte les pathologies aiguës que le patient pouvait présenter lors de son entrée en gériatrie. D'autre part, nous sommes limités par la petite taille de notre échantillon et notre regard de pharmacien.

### *B3.5.3 Hypothèse 3 : une interaction médicamenteuse ?*

La polymédication, fréquemment observée chez les personnes âgées, augmente le risque de survenue d'interactions médicamenteuses. Non seulement, celles-ci représentent une cause importante de survenue d'effets indésirables (94), mais elles peuvent également affecter l'activité thérapeutique des autres médicaments associés en entraînant, soit une augmentation de l'activité du médicament, soit une réduction, voire une abolition de l'efficacité du traitement. Ainsi, nous avons émis l'hypothèse qu'une interaction médicamenteuse avec les sels de fer pouvait être impliquée dans la persistance de la carence martiale. En analysant le traitement global des patients, nous avons retrouvé en effet une prescription importante des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), qui en entraînant une achlorhydrie peuvent diminuer l'absorption digestive des sels de fer et donc compromettre leur efficacité. La prescription excessive des IPP est connue pour être fréquente chez les personnes âgées (98). Une étude réalisée par le service de gériatrie du CHU de Poitiers mettait d'ailleurs déjà en évidence il y a quelques années (2008), une prescription importante d'IPP avec une indication non conforme à l'AMM parmi les patients hospitalisés (99). D'autre part, nous avons retrouvé une prescription importante de laxatifs, qui en augmentant le péristaltisme intestinal peuvent également entraîner une diminution de l'absorption digestive des sels de fer.

Ainsi, une étude à plus grande échelle mériterait d'être menée afin d'étudier le réel impact clinique des IPP et des laxatifs sur la persistance de la carence martiale lorsqu'ils sont associés au fer per os.

### *B.3.5.4 Hypothèse 4 : une mauvaise observance ?*

L'observance thérapeutique désigne le niveau de suivi de la prescription médicamenteuse par le patient et notamment la manière dont il respecte la posologie de son traitement au jour le jour (100). Une mauvaise observance thérapeutique peut être une cause d'échec thérapeutique et près de 10 % des hospitalisations du sujet âgé seraient en rapport avec un défaut d'observance (98). Selon plusieurs études, le taux de patients non ou mauvais observant serait compris entre 30 et 60 % et concernerait davantage les patients atteints de maladies chroniques (100).

L'observance thérapeutique est conditionnée par de multiples facteurs, qui peuvent être liés aux caractéristiques à la fois comportementales, sociales, cognitives et émotionnelles du patient, aux particularités de sa maladie, à l'attitude du médecin et aux modalités du traitement (100). Les

principaux facteurs de risque de mauvaise observance qui ont été répertoriés dans les études sont : la polymédication, la complexité des traitements, les troubles cognitifs (oublis), la connaissance des effets indésirables des médicaments, une longue durée de traitement, une mauvaise tolérance, et la forme galénique. En revanche, l'avancée en âge ne serait pas un facteur de mauvaise observance. A l'inverse, les facteurs qui sembleraient améliorer l'observance sont une meilleure connaissance du traitement par le patient (schémas thérapeutiques), la sévérité de la maladie, le mode de vie en institution et la présence d'un aidant familial ou professionnel.

En analysant le mode de vie des patients et leur le niveau de dépendance, nous avons observé que les patients étaient exposés à différentes situations de prise en charge, qui sont par conséquent susceptibles d'entraîner différents niveaux d'observance.

Pour évaluer le niveau d'observance des patients, nous avons pris en compte leur mode de vie, la présence d'un aidant familial ou professionnel (IDE), et la connaissance de leur traitement par fer per os (schéma thérapeutique et lien entre la spécialité et la pathologie), que nous avons évaluée par 3 questions (questions 6, 7 et 8 de l'Annexe 3) lors d'un entretien avec le patient et parfois son entourage. N'ont pas été interrogés les patients qui étaient en fin de vie, les patients présentant une démence ou une surdité.

Pour l'exploitation des résultats, ont été considérés comme ayant le niveau d'observance le plus élevé les patients vivants en EHPAD, puisqu'ils bénéficiaient fort probablement d'une prise en charge thérapeutique totale : préparation et distribution des médicaments, aide à l'administration, contrôle des prises médicamenteuses (101). Leur niveau d'observance a ainsi été jugée très satisfaisant.

Pour évaluer ensuite l'observance des patients vivants à domicile, nous avons distingué les patients de la façon suivante :

- ✓ ceux vivants seuls à domicile sans aucune aide,
- ✓ ceux vivants à domicile avec une aide familiale et/ou professionnelle, mais qui semblaient gérer seuls leur traitement médicamenteux,
- ✓ ceux vivants à domicile et bénéficiant d'une aide familiale ou professionnelle (IDE) pour la gestion de leurs médicaments et notamment pour la préparation des piluliers.

Ainsi, nous avons estimé un niveau d'observance moyennement satisfaisant pour les patients qui se retrouvaient seuls pour la gestion de leur traitement médicamenteux. Pour les patients qui

bénéficiaient d'une aide familiale ou professionnelle pour la gestion de leurs médicaments, nous avons estimé un niveau d'observance satisfaisant. (Figure B25)

Concernant l'évaluation de la connaissance du traitement, parmi les patients institutionnalisés en EHPAD, sur les 8 interrogés, seuls 3 patients connaissaient la posologie de leur traitement par fer per os. Les autres patients ne distinguaient pas le comprimé par fer des autres médicaments, ne savaient pas pourquoi ce médicament leur était prescrit, parlaient de leur traitement global et disaient prendre les médicaments qu'on leur donnait.

Parmi les patients qui vivaient à domicile avec une aide familiale ou professionnelle, sur les 13 patients interrogés, 6 patients seulement avaient une bonne connaissance de leur traitement par fer per os. Enfin, parmi les 4 patients qui se retrouvaient seuls à domicile sans aide, seuls 3 ont été interrogés et ils avaient globalement une bonne connaissance de leur traitement. Toutefois, l'un d'entre eux, a affirmé qu'il ne prenait pas toujours son traitement de façon régulière. Parmi les 16 patients interrogés et vivants à domicile, seuls 5 patients attribuaient le traitement par fer à une carence en fer.

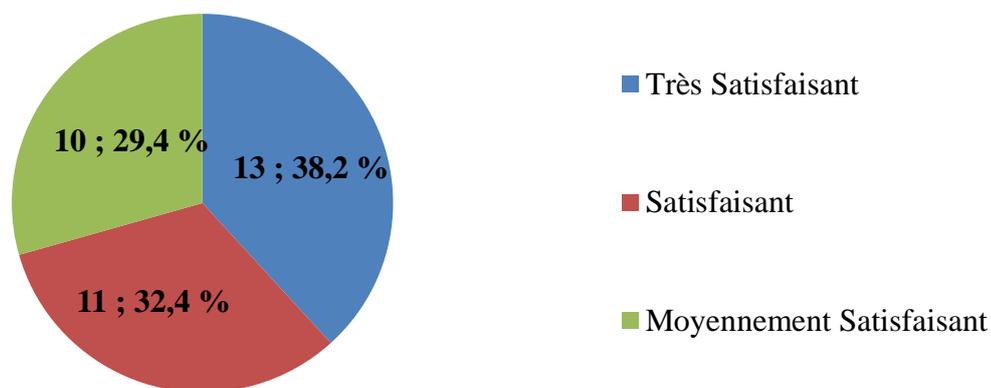


Figure B25 : Evaluation de l'observance de la population étudiée.

En conclusion, les résultats de cette analyse montrent que la majorité des patients inclus dans l'étude (71 %) présentait une observance médicamenteuse plutôt satisfaisante, voire très satisfaisante. La majorité des patients (au moins 64,7 %) étant carencés à l'entrée dans le service, il est donc peu probable qu'une mauvaise observance soit en cause dans la persistance de la carence martiale dans notre population.

## CONCLUSION

---

Fréquente en gériatrie et très souvent confondue avec la problématique de l'anémie, la carence martiale mérite d'être particulièrement prise en charge chez le sujet âgé et d'être corrigée en raison de son retentissement sur le pronostic fonctionnel et vital. En effet, la carence martiale représente la principale cause d'anémie chez le sujet âgé, et constitue de ce fait un facteur potentiel de décompensation fonctionnelle d'organe, à l'origine d'une augmentation de la morbi-mortalité et d'une perte de la qualité de vie. Outre son implication dans la survenue d'une anémie, elle est également associée à d'autres pathologies telles que l'insuffisance cardiaque, le syndrome des jambes sans repos, les troubles cognitifs et la fatigue.

D'après les résultats de notre étude, la supplémentation en fer per os s'est révélée être insuffisante pour corriger la carence martiale chez le sujet âgé. En effet, la majorité des patients était carencée et anémiée à l'entrée dans le service de gériatrie, malgré un traitement par fer per os conduit pour la majorité d'entre eux depuis plus de 3 mois. D'autre part, quel que soit la durée du traitement, le fer per os n'a pas semblé améliorer la correction de l'anémie, ni celle de la carence martiale. Par ailleurs, le traitement par fer per os était plutôt mal toléré au niveau digestif par les patients.

Parmi les causes potentielles de la persistance de la carence martiale que nous avons envisagées chez le sujet âgé, compte-tenu de l'importance de la carence martiale fonctionnelle dans notre population, la présence d'un syndrome inflammatoire semble être l'hypothèse la plus probable. En effet, dans un contexte inflammatoire, l'absorption intestinale des sels de fer est réduite par les cytokines inflammatoires. L'hypothèse d'une interaction médicamenteuse reste également plausible, puisque la diminution de l'absorption intestinale du fer per os peut être également aggravée par la prescription concomitante des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), qui était importante dans notre population.

Constituant une alternative thérapeutique en cas d'intolérance ou d'échec d'une supplémentation par voie orale, un traitement par fer intraveineux pourrait être envisageable dans les situations de carence fonctionnelle, puisqu'ayant l'avantage de court-circuiter la barrière intestinale, il permettrait probablement d'améliorer la correction de la carence et donc le pronostic fonctionnel des patients.

Cependant, les indications de l'AMM restent vagues quant aux critères d'inefficacité du traitement par fer per os qui mériteraient d'être investigués. En effet, à partir de quelle évolution du taux d'hémoglobine peut-on considérer qu'un traitement par fer per os est inefficace sur la correction de l'anémie et après quelle durée de traitement ? De même, devant quelle amélioration du bilan martial et après quelle durée de traitement, peut-on considérer que le fer per os n'est pas efficace sur la correction de la carence martiale ?

Les résultats de notre étude se sont révélés intéressants et restent cohérents, mais nous sommes limités par le faible effectif de notre échantillon qui ne nous permet pas de tirer de réelles conclusions.

C'est pourquoi, il serait intéressant de mener une étude à plus grande échelle pour évaluer le réel bénéfice d'un traitement par fer injectable dans un contexte de carence martiale fonctionnelle et d'émettre des recommandations sur les schémas de prise en charge de la carence martiale en gériatrie.

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Berrut G, Dibon C, Hanon O, Gavazzi G, Chassagne P, de Decker L de. Prise en charge d'un patient âgé présentant une anémie par carence martiale : évaluation des pratiques en gériatrie. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2014; 12 (supplément 2) : 17-24 doi:10.1684/pnv.2014.0480
2. A.S. Sipert, D. Schlecht-Bauer, S. Fedrizzi, A. Coquerel, A. Aubourg, et al. Anémie par carence martiale: place du fer injectable. Dossier du CNHIM, revue d'évaluation thérapeutique. 2012 Décembre;XXXIII(6):3-9.
3. C. Beaumont. Actualités du métabolisme du fer. *Rev Médecine Interne*. Dec 2009 décembre; 30 S(4):S307-10.
4. M.-R. Boisseau, P. Bernard. Physiologie de la lignée érythrocytaire. *Le moniteur internat Biochimie-Hématologie*. 3ème édition. M. Vaubourdolle ; p. 820-5.
5. O. Loréal, E. Bardou-Jacquet, A-M. Jouanolle, Y. Gandon, Y. Deugnier, P. Brissot P, et al. Métabolisme du fer et outils diagnostiques pour le clinicien. *Rev Médecine Interne*. Juin 2012 ; 33 Supplement (1) :S3-9.
6. O. Loréal, E. Bardou-Jacquet, M-L. Island, N. Fatih, M. Doyard, L. Detivaud, et al. Métabolisme du fer. *Cah Nutr Diététique*. Juin 2012;47(3):117-24.
7. M. Ruivard. Les chélateurs du fer : quand et comment les utiliser chez l'adulte ? *Rev Médecine Interne*. 2013 ; 34 : 32-38.
8. C. Beaumont. Homéostasie du fer. *La lettre du pharmacologue*. Octobre 2011;(Hors-série):4-11.
9. B. Baudin. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. *Rev Francoph Lab*. Mai 2012; (442):55-9.
10. C. Beaumont, Z. Karim. Actualité du métabolisme du fer. *Rev Médecine Interne*. Jan 2013 ; 34(1):17-25.
11. Gavazzi G. Métabolisme du fer : physiopathologie et biomarqueurs chez le sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2014;12 (supplement 2):5-10 doi:10.1684/pnv.2014.0462
12. P. Cacoub. La carence martiale et son traitement. *Cah Nutr Diététique*. Juin 2012;47(3):134-8.
13. NC. Andrews. Disorders of iron metabolism. *N Engl J Med*. 1999;341(26):1986-95.
14. S. Hercberg, J. Cailhol, C. Franchisseur, M. Maurel. La déficience en fer et l'anémie ferriprive dans la population française. *Rev Fr Lab*. Juin 2001;2001(334):55-8.

15. Le fer | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. <https://www.anses.fr/fr/content/le-fer>. Consulté en ligne le 12 octobre 2015.
16. Potier de Courcy G, Frelut ML, Fricker J, Martin A, et Dupin H †. Besoins nutritionnels et apports conseillés pour la satisfaction de ces besoins. Encycl Méd-Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Endocrinologie-Nutrition,10-308-A-10,2003,32p.
17. I. Hininger-Favier, S. Hercberg et al. Besoins, apports et disponibilité du fer. Bull. Acad. Natle Méd. 2005 ; 189(8) : 1623-33.
18. C. Delaby, J.-C. Deybach, C. Beaumont. L'hepcidine et le métabolisme du fer. Rev Médecine Interne. 2007 Jul;28(7):510–12.
19. Wémeau J-L. Chapitre 55 - Métabolisme du fer. Endocrinologie, Diabète, Métabolisme et Nutrition, Copyright©2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés. p.509-14. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294715846000556>. Consulté en ligne le 14 octobre 2015.
20. B. Baudin. Homéostasie du fer et aspects nutritionnels. Rev Francoph Lab. Mai 2012 ;(442):55–9.
21. D. Cattan. Régulation de l'absorption du fer : données nouvelles. EMC - Hépatologie. 2004 juin;1(2):82–97.
22. O. Loréal, M. Ropert, M. Doyard, M-L. Island, N. Fatih, L. Detivaud, et al. Métabolisme du fer en 2012. Rev Francoph Lab. Mai 2012 ; (442):31–7.
23. E. Dubost, A. Dupuis. La prise en charge des anémies par carence. Actual Pharm Hosp. Mai 2011 ; 7(26):10–7.
24. P. Cacoub. Physiopathologie de la carence martiale. La lettre du pharmacologue. Octobre 2011;(Hors-Série):12–7.
25. WHO. Comité OMS d'experts de la santé des personnes âgées. [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39539/1/WHO\\_TRS\\_779\\_fre.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/39539/1/WHO_TRS_779_fre.pdf). Consulté en ligne le 9 novembre 2015.
26. WHO | Definition of an older or elderly person. <http://www.who.int/healthinfo/survey/ageingdefnolder/en/#>. Consulté en ligne le 9 novembre 2015.
27. HAS. Note méthodologique polypathologie et de synthèse documentaire. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note\\_methodologique\\_polypathologie\\_de\\_la\\_personne\\_agee.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-04/note_methodologique_polypathologie_de_la_personne_agee.pdf). Consulté en ligne le 13 novembre 2015.

28. INSEE. Population - Espérance de vie - Mortalité. [http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=T15F036](http://www.insee.fr/fr/themes/document.asp?reg_id=0&ref_id=T15F036). Consulté en ligne le 17 novembre 2015.
29. INSEE. Population par âge. [www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2015/T15F032/T15F032.pdf](http://www.insee.fr/fr/ffc/tef/tef2015/T15F032/T15F032.pdf). Consulté en ligne le 17 novembre 2015.
30. DREES. L'état de santé de la population en France - Rapport 2011. [www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat\\_sante-population\\_2011.pdf](http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Etat_sante-population_2011.pdf). Consulté en ligne le 17 novembre 2015.
31. M. Vergne. Chapitre 19 : Régulation et sujets très âgés. Les centenaires : quels enjeux pour la médecine d'urgence? Sfm, 2012. [http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Regulation\\_et\\_sujets\\_tres\\_ages.pdf](http://sofia.medicalistes.org/spip/IMG/pdf/Regulation_et_sujets_tres_ages.pdf). Consulté en ligne le 11 novembre 2015.
32. C. de Jaeger, P. Cherin. Les théories du vieillissement. Médecine Longévité. 2011 décembre;3(4):155-74.
33. G. Robain G, J-B. Piera. Vieillissement normal et pathologique : physiologie du vieillissement. Bull Acad. Vét. France - 2004; 157(1):75-79. <http://documents.irevues.inist.fr/handle/2042/47689>. Consulté en ligne le 10 décembre 2010.
34. Berrut G, de Decker L. Évaluation des comorbidités chez la personne âgée. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2015;13(supplément 1) : 7-12 doi:10.1684/pnv.2015.0543
35. Y. Rolland. La fragilité de la personne âgée : un consensus bref de la Société française de gériatrie et gérontologie. Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil 2011; 9(4):387-90 doi:10.1684/pnv.2011.0311
36. Ch. Trivalle. Le syndrome de fragilité en gériatrie. Med Hyg. Nov 2000; 58 : 2312-7. <http://gerontoprevention.free.fr/articles/fragilite1.pdf>. Consulté en ligne le 6 novembre 2015.
37. J-P. Bouchon. Particularités diagnostiques et grands principes thérapeutiques en gériatrie. EMC - Médecine. 2004 décembre;1(6):513-9.
38. HAS. Rapport d'évaluation mars 2011 : Choix des examens du métabolisme du fer en cas de suspicion de carence en fer. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf). Consulté en ligne le 27 octobre 2015.
39. P. Lemaire, T. Belleville, S. Robinet, E. Pautas, V. Siguret. L'anémie chez le patient âgé de plus de 75 ans: des particularités à connaître pour le biologiste. Feuillet de Biologie. Nov 2013 ; LIV (315): 5-13.
40. K. Serraj, L. Federici, G. Kaltenbach, E. Andrès. Anémies carencielles du sujet âgé. Presse Médicale. 2008 Sep;37(9):1319-26.

41. E. Pautas, C. Chambon-Pautas, A. Gouronnec. Anémie du sujet âgé. EMC - Médecine. 2004 décembre;1(6):526–33.
42. J-C. Saurin. Exploration d'une anémie ferriprive. Presse Médicale. 2010 juillet;39(7–8):794–8.
43. E. Andrès, K. Serraj, L. Federici, T. Vogel, E. Ciobanu. Les anémies d'origine digestive du sujet âgé. Médecine Thérapeutique. 2008 Mar;14(2):90–5.
44. M. Géhin, J.-M. Vignaud, N. Thilly, M.-C. Conroy, M. Maignan, J.-D. de Korwin. Importance de la gastrite chronique dans l'anémie ferriprive du sujet âgé. Cofacteur de la carence martiale ? Rev Médecine Interne. 2011 décembre;32(Supplement 2):S402.
45. J.-D. de Korwin. Helicobacter pylori 30 ans après : quoi de neuf ? Rev Médecine Interne. 2014 Sep;35(9):561–4.
46. Bauduer F. Anémies par troubles du métabolisme du fer. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-006-D, 2009.
47. O. Beyne-Rauzy. Anémie inflammatoire : physiopathologie et prise en charge. Rev Médecine Interne. 2009 décembre;30(Supplement 4):S311–4.
48. F.Doutremépuich. Les anémies par carence en fer. Le moniteur internat Biochimie Hématologie. 3ème édition. Michel Vaubourdolle; 2007. p. 883–90.
49. N. Mario. Marqueurs biologiques pour le diagnostic des troubles du métabolisme du fer. Rev Francoph Lab. 2012 mai;2012(442):39–48.
50. F. Blondé-Cynober, C. Cassereau, G. Morineau, S. Etienne, O. Bouillanne, S. Lakroun, et al. Intérêt du dosage du récepteur soluble de la transferrine dans le diagnostic biologique précoce du déficit martial chez les patients âgés hospitalisés. Ann Biol Clin (Paris). 2010 Sep ; 68(5):569–75.
51. WHO. Nutritional anemia. Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1968;405:5-37.
52. Izaks GJ, Westendorp RJ, Knook DL. The definition of anemia in older persons. JAMA. 1999 mai;281(18):1714–7.
53. Sébahoun G, et al. Androgènes et hématopoïèse. Progrès en urologie. 2004;14:797–800.
54. Lejeune H. Déficit Androgénique Lié à l'Age. Andrologie. 2001 Dec;11(4):231–9.
55. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC. Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States: evidence for a high rate of unexplained anemia. Blood. 2004 Oct 15 ; 104(8):2263–8.
56. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005: WHO global database on anaemia. Geneva, World Health Organization, 2008.

57. C. Levy, V. Siguret. L'anémie du sujet âgé : une étiologie peut en cacher une autre ! *Immuno-Anal Biol Spéc.* 2007 août;22(4):215–21.
58. E. Frangos, et al. L'anémie du sujet âgé : une pathologie fréquente à ne pas banaliser. *Rev Méd Suisse.* 2010 Nov ; Volume 270(40):2125–9.
59. S. Roth, V. Obrecht, M. Putetto, Z. Miniconi, S. Chaillou-Opitz, A. Pesce. Anémies du sujet âgé : expérience d'un service de gériatrie et recommandations. *Rev Médecine Interne.* 2009 juin ; 30 (Supplément 2):S111.
60. Serraj K, Ismaili Z, Bouhafis K, Lehraiki M, Mecili M, Andrès E. Anémies ferriprives : de la physiopathologie à la clinique ? *mt* 2013; 19 (1) : 10-20 doi:10.1684/met.2013.0392
61. Chassagne P, Bahri O, Roca F. Carence martiale du sujet âgé. Conséquences cliniques et prise en charge. *Ger Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2014; 12(supplément 2):11-5 doi:10.1684/pnv.2014.0479
62. Thomas DR. Anemia and Quality of Life: Unrecognized and Undertreated. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004 Mar;59(3):238–41.
63. Penninx BWJH, Pahor M, Woodman RC, Guralnik JM. Anemia in Old Age Is Associated With Increased Mortality and Hospitalization. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006 May ;61(5):474–9.
64. Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Tonelli M, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. Impact of anemia on hospitalization and mortality in older adults. *Blood.* 2006 May ; 107(10):3841–6.
65. Gabrielove J. Anemia and the elderly: clinical considerations. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2005 Sep;18(3):417–22.
66. P. Chevalier. *Recommandations de Bonne Pratique : prévention des chutes chez les personnes âgées.* Bruxelles, SSMG 2008.
67. Penninx BWJH, Pluijm SMF, Lips P, Woodman R, Miedema K, Guralnik JM, et al. Late-Life Anemia Is Associated with Increased Risk of Recurrent Falls. *J Am Geriatr Soc.* 2005 dec; 53(12):2106–11.
68. Verdon F, Burnand B, Stubi C-LF, Bonard C, Graff M, Michaud A, et al. Iron supplementation for unexplained fatigue in non-anaemic women: double blind randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2003 May; 326(7399):1124.
69. Vaucher P, Druais P-L, Waldvogel S, Favrat B. Effect of iron supplementation on fatigue in nonanemic menstruating women with low ferritin: a randomized controlled trial. *Can Med Assoc J.* 2012 Aug 7;184(11):1247–54.
70. Cozon GJN. Carence en fer et troubles digestifs. *Transfus Clin Biol.* 2014 Nov;21(4–5):189–92.

71. Martius F. Carence martiale sans anémie—un sujet brûlant? *Forum Med Suisse*. 2009;9(15-16):294-299.
72. Monaca Charley C. Le syndrome des jambes sans repos : actualités. *Médecine Sommeil*. 2013 Oct;10(4):155–8.
73. Blain H, Dauvilliers Y. Troubles du sommeil fréquemment observés chez le sujet âgé. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. 2010 février;10(55):6–13.
74. Ohayon MM, O’Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: A synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*. 2012 août; 16(4):283–95.
75. Garcia-Borreguero D, Ferini-Strambi L, Kohnen R, O’Keeffe S, Trenkwalder C, Högl B, et al. European guidelines on management of restless legs syndrome: report of a joint task force by the European Federation of Neurological Societies, the European Neurological Society and the European Sleep Research Society. *Eur J Neurol*. 2012 Nov 1; 19(11):1385–96.
76. Konofal E, Lecendreux M, Arnulf I, Mouren M. Iron deficiency in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004 décembre; 158(12):1113–5.
77. Yavuz BB, Cankurtaran M, Haznedaroglu IC, Halil M, Ulger Z, Altun B, et al. Iron deficiency can cause cognitive impairment in geriatric patients. *J Nutr Health Aging*. 2011 Nov 15; 16(3):220–4.
78. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, Willenheimer R, Dickstein K, Drexler H, et al. Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *N Engl J Med*. 2009 décembre;361(25):2436–48.
79. Arlet J-B, Pouchot J, Lasocki S, Beaumont C, Hermine O. Supplémentation en fer : indications, limites et modalités. *Rev Médecine Interne*. 2013 Jan;34(1):26–31.
80. Prescrire. Fers intraveineux : statu quo, simple surveillance. *La revue prescrire (édition découverte)*. 2014 Juin ; Tome 34(N368 Bis):6–7.
81. HAS. Commission de la transparence. Avis du 30 juin 2010. Ferinject 50mg/ml solution injectable pour perfusion. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_968476/fr/ferinject](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_968476/fr/ferinject). Consulté en ligne le 20 juin 2016.
82. Résumé des caractéristiques du produit : FERINJECT. Mis à jour le 27 septembre 2013.
83. Résumé des caractéristiques du produit : VENOFER. Mis à jour en septembre 2013.
84. Hugonot-Diener L. Chapitre 6 : Évaluation fonctionnelle, évaluation de l’autonomie. *Guide Pratique de la Consultation en Gériatrie (3e édition)*. Content Repository Only! Paris, 2014, p.83-96.  
[www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294739705000060](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294739705000060). Consulté en ligne le 24 mars 2016.

85. Benaim C, Froger J, Compan B, Pélissier J. Évaluation de l'autonomie de la personne âgée. *Ann Réadapt Médecine Phys.* 2005 juillet;48(6):336–40.
86. Andro M, Estivin S, Gentric A. Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. *Rev Médecine Interne.* 2012 Mar;33(3):122–7.
87. Roth S, Obrecht V, Putetto M, Miniconi Z, Chaillou-Opitz S, Pesce A. Anémies du sujet âgé : expérience d'un service de gériatrie et recommandations. *Rev Médecine Interne.* 2009 juin;30 (Supplement 2) :S111.
88. Charlot H, Kheyar A, Boubon-Sagnier M-C, Henry O, Brunie V. Analyse pluridisciplinaire des prescriptions médicamenteuses inappropriées en gériatrie. *Pharm Hosp Clin.* 2016 Mar;51(1):71.
89. S. Fanello, L. Moutel, L. Houssin, et al. Analyse de la prise en charge des personnes âgées de 75 ans et plus par le service des Admissions et Urgences d'un grand Hôpital. *Santé publique.* 1999; 11(4):465-482.  
[http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Sfsp/SantePublique/1999/4/IMP\\_FANELL\\_ps.pdf](http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Sfsp/SantePublique/1999/4/IMP_FANELL_ps.pdf). Consulté en ligne le 20 juin 2016.
90. Oasi C, Maman S, Baghéri H, Folio P, Belmin J. GABI, une évaluation simplifiée et informatisée de la perte d'autonomie en gériatrie : une étude de validation. *Presse Médicale.* 2008 Sep;37(9):1195–203.
91. Saint-Jean O, Berigaud S, Bouchon JP. Polypathologie et intrication des pathologies chez les sujets de 80 ans et plus. Étude de 100 patients. *Rev Médecine Interne.* 1991 mai ; 12(3, Supplement 1):S36.
92. Chassagne P, Amalou L, Thillard A-L, Gbaguidi X, Roca F. Anémie et maladies chroniques. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil* 2015;13(supplément 1) : 23-8  
doi:10.1684/pnv.2015.0542
93. Saudubray T, Saudubray C, Viboud C, Jondeau G, Valleron A-J, Flahault A, et al. Prévalence et prise en charge de l'insuffisance cardiaque en France : enquête nationale auprès des médecins généralistes du réseau Sentinelles. *Rev Médecine Interne.* 2005 Nov;26(11):845–50.
94. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gérontologie et Société.* 2002 Dec ; 103(4):93–106. [www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2002-4-page-93.htm](http://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2002-4-page-93.htm).  
doi: [10.3917/gs.103.0093](https://doi.org/10.3917/gs.103.0093). Consulté en ligne le 20 juin 2016.
95. Matheron A, Galimard X, Mérian-Brosse L, de la Forest Divonne F, Durand A. Polymédication et prescriptions médicamenteuses inappropriées chez le sujet âgé : étude préalable à la mise en place d'une évaluation des pratiques professionnelles. *Pharm Hosp Clin.* 2012 dec;47(4):271.

96. S.Lasocki, E.Luporsi, C.Jamin, B.Darne, L.Mahi, P.Marteau. Enquête SUPFER sur la perception de la carence martiale dans différentes spécialités médicales et sur les conditions d'utilisation du fer injectable. *La Lettre du Pharmacologue*. 2011 Oct;Hors-série:18–24.
97. Ble A, Fink JC, Woodman RC, et al. Renal function, erythropoietin, and anemia of older persons: The inchianti study. *Arch Intern Med*. 2005 Oct 24; 165(19):2222–7.
98. Legrain S. Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé. Haute autorité de Santé, 2005.  
[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf). Consulté le 8 juin 2016.
99. Seite F, Delelis-Fanien AS, Valero S, Pradère C, Poupet J-Y, Ingrand P, et al. Prescription des inhibiteurs de la pompe à protons en gériatrie. *Rev Médecine Interne*. 2008 décembre; 29(Supplement 3):S327.
100. A.J. Scheen, D. Giet. Non-observance thérapeutique : causes, conséquences, solutions. *Rev Med Liège* 2010; 65(5-6):239-245.  
[http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/70194/1/20100506\\_03.pdf](http://orbi.ulg.ac.be/bitstream/2268/70194/1/20100506_03.pdf). Consulté en ligne le 8 juin 2016.
101. Leger S, Bedouch P, Allenet B, Calop J. Culture pharmaceutique, perception du traitement médicamenteux et difficultés de consommation des médicaments chez le sujet âgé. *J Pharm Clin*. 2001 Jui ; 20(2):110–3.

## ANNEXE 1. Note d'information diffusée dans le service de gériatrie.

---

### **Thèse : Prescription de fer chez le sujet âgé**

Je réalise une enquête prospective sur la prescription de fer chez le sujet âgé dans les 3 unités (A, B, D) du service de gériatrie sur la période du 1<sup>er</sup> octobre au 31 décembre 2013.

Pour cela, j'ai besoin de votre coopération !

**Chaque nouveau patient entrant dans le service avec une prescription de fer PO** me sera signalé par l'externe en pharmacie du service.

Pouvez- vous réaliser les examens biologiques suivants pour ces patients :

- ✓ **NFS réticulocytes**
- ✓ **Bilan martial** complet si possible ; à défaut **Ferritine** et **saturation de la transferrine**.
- ✓ **Bilan inflammatoire** : CRP
- ✓ **Bilan rénal** : Clairance créatinine (MDRD)

En vous remerciant.

GRUAU Marie- Sophie

Etudiante en 6<sup>ème</sup> année de pharmacie

## ANNEXE 2. Feuille de recueil de données « dossier patient ».

---

### A- Caractéristiques générales du patient

- 1) N°- de séjour : ..... N° identification (N° IPP) : .....  
Unité de soins : ..... Date entrée en gériatrie : .....
- 2) Sexe : ..... Nom : ..... Prénom : .....
- 3) Age : ..... ans Date de naissance : .....
- 4) Mode de vie :  Domicile  EHPAD  Autres
- 5) Score GIR :  GIR 1  GIR 2  GIR 3  GIR 4  GIR 5  GIR 6
- 6) Médecin traitant du patient  
 Nom Prénom .....  
 Adresse .....  
 N° de téléphone .....

B- Le motif d'hospitalisation : .....

### C- Le traitement habituel

- Nombre de spécialités prescrites par jour : .....
- Spécialités et posologies prescrites :
  - 1.....
  - 2.....
  - 3.....
  - 4.....

**D- Le bilan biologique réalisé à l'entrée dans le service de gériatrie**

	Paramètres	Résultats	Valeurs normales	Interprétation
<b>Hémogramme</b> Date : ..../..../....	Hb (g/L)		H : 130 - 170 g/L F : 120 - 160 g/L	
	Ht (%)		H : 42 - 54 % F : 37 - 47 %	
	CCMH (%)		32 - 35 %	
	TCMH (pg)		27 - 32 pg	
	VGM (fL)		80 - 100 fL	
	Réticulocytes (G/L)		20 - 80 G/L	
<b>Bilan martial</b> Date : ..../..../....	Se Ferritine (µg/L)		H : 30 - 300 µg/L F : 20 - 180 µg/L	
	Se Fer (µmol/L)		10 - 30 µmol/L	
	Se Transferrine (g/L)		2 - 4 g/L	
	CST (%)		20 - 40 %	
	CTF (µmol/L)		46 - 70 µmol/l	
	Récepteurs solubles de la transferrine (mg/L)		H : 2,16 - 4,56 mg/L F : 1,80 - 4,65 mg/L	
<b>Bilan inflammatoire</b> Date : ..../..../....	CRP (mg/L)		< 1 mg/L	
<b>Bilan rénal</b> Date : ..../..../....	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		90 - 140 mL/min	

**E - Stratégie thérapeutique envisagée par le service :**

- Poursuite du traitement fer per os: oui/non
- Modification des posologies du fer per os : oui/ non

Si oui, préciser la nouvelle posologie : .....

- Arrêt du traitement par fer per os : oui /non
- Prescription de fer injectable : oui/non

Si oui, préciser la dose : .....

## ANNEXE 3. Questionnaire à destination du médecin traitant.

---

Nom, Prénom du patient : ..... Unités de soins : .....

Nom, Prénom du médecin : ..... Date de l'appel : ...../...../.....

- 1) Depuis quand le patient est-il traité par fer oral (date d'initiation du traitement) ?
- 2) Etes-vous le médecin à l'origine de la prescription du fer per os ?
- 3) Si non, savez-vous par qui a été initié le traitement par fer per os ?
- 4) Si oui, pour quelle indication avez-vous instauré le traitement par fer per os ?
- 5) Devant quel bilan biologique avez-vous initié le traitement par fer per os ?
  - ✓ NFS plaquette :  Oui  Non
  - ✓ Bilan martial :  Oui  Non
  - ✓ Bilan inflammatoire :  Oui  Non
  - ✓ Bilan rénal :  Oui  Non
  - ✓ Quels étaient les résultats obtenus ?

	Paramètres	Résultats	Valeurs normales	Interprétation
<b>Hémogramme</b> Date : ...../...../.....	Hb (g/L)		H : 130 - 170 g/L F : 120 - 160 g/L	
	Ht (%)		H : 42 - 54 % F : 37 - 47 %	
	CCMH (%)		32 - 35 %	
	TCMH (pg)		27 - 32 pg	
	VGM (fL)		80 - 100 fL	
	Réticulocytes (G/L)		20 - 80 G/L	
<b>Bilan martial</b> Date : ...../...../.....	Se Ferritine (µg/L)		H : 30 - 300 µg/L F : 20 - 180 µg/L	
	Se Fer (µmol/L)		10 - 30 µmol/L	
	Se Transferrine (g/L)		2 - 4 g/L	
	CST (%)		20 - 40 %	
	CTF (µmol/L)		46 - 70 µmol/l	
	Récepteurs solubles de la transferrine (mg/L)		H : 2,16 - 4,56 mg/L F : 1,80 - 4,65 mg/L	
<b>Bilan inflammatoire</b> Date : ...../...../.....	CRP (mg/L)		< 1 mg/L	
<b>Bilan rénal</b> Date : ...../...../.....	DFG (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )		90 - 140 mL/min	

- 6) La cause de la carence en fer a-t-elle été identifiée ? Si oui, quelle était l'étiologie ?
- 7) Depuis l'instauration du traitement avez-vous réalisé un bilan biologique de contrôle ?
  - ✓ NFS réticulocytes :  Oui  Non
  - ✓ Bilan martial :  Oui  Non

## ANNEXE 4. Questionnaire à destination du patient.

---

Nom, Prénom du patient : ..... Unité de soins : .....  
Spécialité et posologie prescrite : .....

- 1) Depuis l'instauration du traitement par fer per os avez-vous eu un ou des effets indésirables ?  
 oui  non Si oui, préciser :
  - Nausées, vomissements
  - Troubles du transit (constipation ou diarrhée)
  - Brûlures gastriques
  - Coloration des selles en noir
  - Coloration des dents en noir
  - Insomnie, troubles de l'endormissement
  - Réactions allergiques
- 2) A quelle fréquence ces événements indésirables surviennent-ils ?  
 tous les jours  1 fois par semaine  occasionnellement
- 3) Sont-ils très gênant pour vous ?  oui  non
- 4) Un autre traitement pour pallier ce ou ces inconvénients vous est-il prescrit ?  
 oui  non Si oui préciser le médicament : .....
- 5) Ces effets indésirables sont-ils une cause de non prise ou d'interruption de votre traitement ?  
 oui  non  
Si oui :  souvent  parfois  occasionnellement
- 6) Prenez - vous tous les jours votre traitement ?  oui  non  
Si non la non prise, est-elle volontaire ou involontaire (oubli...)
- 7) A quel moment de la journée prenez- vous votre traitement par fer per os ?  
 matin  midi  soir  au coucher  
 avant le repas  au cours du repas  après le repas
- 8) Savez-vous pour quelle indication (pathologie) le traitement vous est-il prescrit ?
- 9) Comment prenez- vous votre traitement ?  
 avec un verre d'eau  
 avec une autre boisson : préciser : .....

## RESUME

---

**Contexte** : L'amélioration des connaissances sur le métabolisme du fer dans l'organisme, grâce en particulier à la découverte de l'hepcidine, a permis de mieux comprendre le mécanisme physiopathologique de la carence martiale, notamment au cours des états inflammatoires, situations fréquemment observées chez les personnes âgées en raison du contexte polyopathologique lié à l'âge. En parallèle, ces découvertes ont permis de mieux appréhender le mode d'action des spécialités à base de fer dans le traitement de la carence martiale. Elles rendent en particulier discutables l'utilisation des sels de fer per os dans les situations de carence martiale fonctionnelle.

**Objectifs de l'étude** : L'objectif principal était de décrire la population ayant une prescription de fer per os à l'entrée dans le service de gériatrie et d'analyser cette prescription en vue d'évaluer le bon usage du fer chez le sujet âgé.

**Matériels et méthodes** : Une étude prospective observationnelle a été réalisée entre le 1<sup>er</sup> octobre et le 31 décembre 2013 sur des patients hospitalisés au sein du service de médecine gériatrique du CHU de Poitiers. Les données ont été recueillies pour chaque patient par la consultation du dossier médical hospitalier, la réalisation d'un bilan biologique lors de leur entrée en gériatrie, un appel téléphonique du médecin traitant, et un entretien avec le patient.

**Résultats** : 34 patients ont été inclus et l'âge moyen était de 87,3 ans. Au moins 44 % des patients avaient un traitement par fer per os depuis plus de 3 mois. Les patients étaient polymédicamentés. Globalement, le traitement par fer per os était mal toléré au niveau digestif. Une carence martiale à l'entrée était présente chez 64,7 % des patients et pour 86 % d'entre eux associée à une anémie. La carence martiale fonctionnelle était très fréquente et concernait 77 % des patients.

**Conclusion** : La supplémentation en fer per os s'est révélée être insuffisante pour corriger la carence martiale chez le sujet âgé. Constituant une alternative thérapeutique en cas d'intolérance ou d'échec d'une supplémentation par voie orale, un traitement par fer intraveineux pourrait être envisageable notamment dans les situations de CMF.

Les résultats de notre étude se sont révélés intéressants et restent cohérents, mais nous avons été limité par le faible effectif de notre échantillon qui ne nous a pas permis de tirer de réelles conclusions. C'est pourquoi, il serait intéressant de mener une étude à plus grande échelle pour évaluer le réel bénéfice d'un traitement par fer injectable dans un contexte de carence martiale fonctionnelle et d'émettre des recommandations sur les schémas de prise en charge de la carence martiale en gériatrie.

**Mots clés** : Fer, Sujet âgé, Carence martiale, Anémie, Inflammation, Hpcidine.

# SERMENT DE GALIEN

~~~~~

**Je jure**, en présence des maîtres de la faculté et de mes condisciples :

**D'honorer** ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**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 l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De ne jamais oublier** ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

**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 couvert d'opprobre et méprisé** de mes confrères si j'y manque.