

ITEM-R2C 219 (ex-215) : PATHOLOGIE DU FER

CARENCE MARTIALE

Carence martiale = carence en fer : liée à une carence d'apport, une carence d'absorption, ou une perte excessive du fer. -> déficit nutritionnel le plus répandu dans le monde

Pertes physiologiques de fer : minimes, essentiellement digestives, urinaires et cutanées (desquamation).

- Chez l'homme, 1 à 2 mg/jour, chez la femme en âge de procréer : deux fois plus importantes du fait du cycle menstruel

Métabolisme	Métabolisme du fer	Le fer se répartit dans l'organisme en deux catégories : - Le fer dit fonctionnel : utilisé dans un processus physiologique (érythropoïèse ++, le fer étant un élément constitutif de l'hème). - Le fer non utilisé : . Soit stocké au niveau cellulaire : ferritine, présente dans les hépatocytes et les macrophages . Soit présent dans la circulation sanguine → ferritine plasmatique : forme circulante de la ferritine - Dans la circulation sanguine, le fer est lié à une protéine de transport : la transferrine - 20 % à 45 % des sites de fixation de la transferrine sont occupés par du fer = coefficient de saturation de la transferrine - La transferrine distribue le fer aux cellules (majoritairement les érythroblastes médullaires) par l'intermédiaire d'un récepteur de la transferrine - Le fer : absorbé par les entérocytes du duodénum et du jéjunum proximal, puis exporté vers le sang via la ferroportine . Taux d'absorption du fer : 10 % - Hépcidine : hormone principale de régulation du métabolisme du fer : synthétisée par le foie, dégrade la ferroportine, et bloque la sortie du fer des macrophages et des entérocytes, inhibant l'absorption du fer																			
		Physiopathologie	Carence martiale chez l'adulte : 3 mécanismes	- Perte de fer par spoliation chronique : . Hémorragies digestives (cf. item 355), hémorragies génitales (ménorragies ou ménométrorragies fonctionnelles, fibrome utérin, cancer de l'utérus) . Autres causes plus rares : hématurie macroscopique - Malabsorption digestive du fer : maladie coéliqua, gastrite atrophique fundique (Biermer), gastrectomie (totale et partielle), résections du grêle proximal ou bypass) - Carence d'apport : grossesses répétées et rapprochées, carence d'apport alimentaire (exceptionnelle en France), syndrome des buveurs de thé, géophagie																	
Diagnostic	Symptômes			- En lien avec la cause ; asthénie ou découverte fortuite en l'absence d'anémie associée - En cas d'anémie : peu de symptômes si chronique ou asthénie, dyspnée d'effort, tachycardie si plus marquée - Si carence martiale prolongée, une atteinte des muqueuses peut apparaître : . Phanères : koïlonychie (ongles fendillés, fragiles, concaves), alopecie diffuse modérée, cavité buccale : glossite, œsophage : dysphagie																	
		Explorations de l'anémie ferriprive	- Dosages plasmatiques possibles - La ferritine plasmatique , le fer sérique et la transferrine (via la capacité totale de fixation en fer de la transferrine et le coefficient de saturation de la transferrine : rapport entre le fer sérique et la capacité totale de fixation en fer de la transferrine)																		
			- Dépistage d'une carence martiale - Première intention : dosage de la ferritine plasmatique seule pour le diagnostic de carence martiale. - Si syndrome inflammatoire, insuffisance rénale chronique ou résultat de la ferritinémie non contributif : doser le fer sérique + coefficient de saturation de la transferrine																		
		Diagnostic différentiel	Autres causes d'anémie microcytaire	Anémie inflammatoire	- Chez les sujets âgés (ou au moins après 40 ans) en dehors de point d'appel clinique : endoscopies digestives haute et basse - Chez les patients jeunes et les femmes non ménopausées en dehors de point d'appel clinique : faible risque de cancer colorectal donc possibilité de se limiter en première intention à la réalisation d'une endoscopie digestive haute après avoir éliminé une cause gynécologique chez la femme - FOGD : biopsies duodénales et gastriques systématiques à la recherche d'une maladie coéliqua, d'une maladie de Biermer et/ou d'une infection à <i>Helicobacter pylori</i>																
- Syndrome inflammatoire prolongé : anémie modérée avec hyposidérémie, mais majoritairement normocytaire (80% des cas) - Ferritinémie augmentée mais capacité totale de fixation de la transferrine diminuée <i>Variations des marqueurs plasmatiques du bilan martial dans un contexte d'anémie en cas de carence martiale ou de syndrome inflammatoire</i>																					
<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Fer sérique</th> <th>CTF</th> <th>CST</th> <th>Ferritine</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Carence martiale</td> <td>-</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Syndrome inflammatoire</td> <td>+</td> <td>-</td> <td>=</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table>						Fer sérique	CTF	CST	Ferritine	Carence martiale	-	+	-	-	Syndrome inflammatoire	+	-	=	+		
	Fer sérique			CTF	CST	Ferritine															
Carence martiale	-	+	-	-																	
Syndrome inflammatoire	+	-	=	+																	
<p><i>Abréviations : CTF : capacité totale de fixation de la transferrine ; CST : coefficient de saturation de la transferrine</i></p>																					
		Hémoglobino-pathies	- Surtout thalassémies mineures ou hétérozygotes. - Diagnostic confirmé par électrophorèse de l'hémoglobine dans les bêta-thalassémies - Aucune thérapeutique, aucune administration de fer																		

PEC	Traitement de la carence martiale	<ul style="list-style-type: none"> - Traiter la cause + s'assurer d'un apport alimentaire en fer suffisant. - Traitement de référence : supplémentation martiale orale par sels ferreux, minimum 3 mois et jusqu'à 6 mois : <ul style="list-style-type: none"> . Traitement jusqu'à normalisation de la ferritinémie . Pas de contrôle de la ferritinémie contrôlée avant 3 mois de traitement - Effets secondaires possibles : une coloration des selles en noir, des troubles digestifs. - Supplémentation par voie intraveineuse : si contre-indication ou intolérance à la forme orale ou nécessité de reconstituer les stocks de fer rapidement
-----	--	--

SURCHARGE EN FER		
<p>Surcharge en fer = accumulation excessive de fer dans l'organisme</p> <p>Causes : apports parentéraux excessifs (transfusions multiples), libération excessive de fer par les érythrocytes (hémolyse ou dysérythropoïèse), absorption intestinale excessive associée ou non à une libération macrophagique excessive du fer (principalement liée à une hémochromatose)</p>		
Recherche étiologique	Dosages plasmatiques	<p>Le coefficient de saturation de la transferrine doit être dosé en cas d'hyperferritinémie isolée avant tout autre examen biologique, et ces deux dosages doivent être couplés en 1^{ère} intention en cas de suspicion de surcharge en fer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hyperferritinémie + augmentation du coefficient de saturation de la transferrine : confirmation de la surcharge en fer - Absence d'hyperferritinémie : exclusion du diagnostic de surcharge en fer - Hyperferritinémie + coefficient de saturation de la transferrine normal n'écarte pas le diagnostic de surcharge en fer (nombreuses autres causes d'hyperferritinémie non liées à une surcharge en fer) <p>Une ferritinémie normale associée à une augmentation du coefficient de saturation de la transferrine peut être en lien avec un stade précoce d'hémochromatose ou (rarement) avec une cytolyse hépatique</p>
	Surcharge en fer confirmée	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Si la surcharge en fer est confirmée</u> (hyperferritinémie ET coefficient de saturation de la transferrine supérieur à 45%) : le 1^{er} diagnostic à évoquer est l'hémochromatose génétique : recherche génétique du variant délétère C282Y du gène HFE qui confirme le diagnostic d'hémochromatose génétique en cas d'homozygotie C282Y
	Autres causes d'hyperferritinémie	<ul style="list-style-type: none"> - En dehors de la surcharge en fer, les quatre causes principales d'hyperferritinémie sont : <ul style="list-style-type: none"> . Syndrome inflammatoire . Cytolyse hépatique ou musculaire . Syndrome métabolique . Intoxication éthylique chronique → Hyperferritinémie sans augmentation du coefficient de saturation de la transferrine : numération formule sanguine, CRP, bilan hépatique, TSH, glycémie, cholestérol, triglycérides, CPK, réticulocytes, haptoglobine
	Principales causes d'hyperferritinémie selon la présence ou non d'une surcharge en fer (certaines causes sont observées avec ou sans surcharge en fer)	
	Avec surcharge en fer	Sans surcharge en fer
	<ul style="list-style-type: none"> - Hémochromatose - Syndrome métabolique - Transfusions répétées - Hépatopathies chroniques - Maladie de la ferroportine 	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome inflammatoire - Cytolyse hépatique ou musculaire - Syndrome métabolique, stéatohépatite non alcoolique (NASH), diabète - Alcoolisme chronique - Cancers et hémopathies
HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE	<ul style="list-style-type: none"> - Hémochromatose génétique : maladie autosomique récessive - Mutation homozygote du variant délétère C282Y du gène HFE chez 70 à 95 % des personnes atteintes de la maladie - Existence d'autres variants beaucoup plus rares - Les signes cliniques d'une surcharge en fer : en lien avec l'infiltration du fer dans certains organes - Si hémochromatose génétique, apparition des symptômes vers 30 ans pour les hommes et plus tardivement chez les femmes protégées par les pertes sanguines physiologiques des règles 	
	Signes précoces	<ul style="list-style-type: none"> - Asthénie chronique - Atteinte ostéo-articulaire : <ul style="list-style-type: none"> . Poly- ou oligo-arthrites destructrices d'horaire inflammatoire, prédominant sur les articulations distales de la main, mais pouvant toucher d'autres articulations . Possibles accès pseudo-goutteux

HÉMOCHROMATOSE GÉNÉTIQUE	<i>Signes tardifs</i>	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Atteinte hépatique</u> : <ul style="list-style-type: none"> . L'anomalie la plus fréquente est une augmentation modérée et isolée des transaminases prédominant sur l'ALAT, en général inférieure à 3 fois la normale . Hépatomégalie (pouvant être marquée) avec possible évolution vers la cirrhose avec hypertension portale et/ou insuffisance hépatocellulaire - <u>Atteinte cardiaque</u> : <ul style="list-style-type: none"> . Myocardiopathie dilatée avec cardiomégalie, rarement restrictive, (risque de troubles du rythme et d'une insuffisance cardiaque.) - <u>Atteinte endocrinienne</u> : <ul style="list-style-type: none"> . Hypogonadisme avec dépilation, impuissance ; diabète, survenant à un stade tardif de la maladie. . Les autres atteintes endocriniennes (hypothyroïdie, insuffisance surrénalienne) le plus souvent d'origine centrale, sont exceptionnelles. Mélanodermie, exceptionnelle 					
	<i>Examens complémentaires</i>	- Si hémochromatose confirmée : examens complémentaires à la recherche de complications selon la présence de signes cliniques, du taux de ferritine et du coefficient de saturation de la transferrine.					
	<i>Classification</i>		Stade 0	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
		Clinique	Asymptomatique		Symptômes pouvant affecter la qualité de vie		Symptômes compromettant le pronostic vital
		Ferritinémie	N		> 200 µg/L (F), > 300 µg/L (H)		
		CST	< 45 %	> 45 %			
	<i>Traitement</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de l'hémochromatose génétique : soustractions sanguines répétées (saignées thérapeutiques) - Rythme est fondé sur les valeurs de la ferritinémie - Suspension des saignées en cas d'anémie (Hgb < 11 g/dl). 					
<i>Autres mesures</i>	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de régime pauvre en fer - Limitation de la consommation d'alcool recommandée - Chélateurs du fer : essentiellement indiqués dans les surcharges secondaires aux maladies hématologiques 						
<i>Suivi</i>	<ul style="list-style-type: none"> - En cas d'hémochromatose génétique, une surveillance au long cours est nécessaire à la recherche de complications - Un conseil génétique doit également être proposé avec dépistage des apparentés au 1^{er} degré 						