



Anémie ferriprive, inflammatoire ou mixte : comment orienter le diagnostic ?



Rev Med Suisse 2011 ; 7 : 2018-23

J. Celi
K. Samii
A. Perrier
J.-L. Reny

Drs Julien Celi et Jean-Luc Reny
Pr Arnaud Perrier
Service de médecine interne générale
Département de médecine interne,
réhabilitation et gériatrie
Dr Kaveh Samii
Service d'hématologie
Département des spécialités
de médecine
HUG, 1211 Genève 14
Julien.Celi@hcuge.ch
Jean-Luc.Reny@hcuge.ch
Arnaud.Perrier@hcuge.ch
Kaveh.Samii@hcuge.ch

Iron-deficient anemia, anemia of chronic disease or mixed anemia : how to guide the diagnosis ?

The diagnosis of pure iron-deficient anemia or anemia of chronic disease is easy. However, in mixed situations, conventional laboratory tests for iron status are influenced by the inflammatory response and their diagnostic accuracy may be undermined. New tests are available but grey zones and diagnostic uncertainties sometimes remain.

The objective of this article is to give an overview of the current diagnostic tools for the evaluation of the iron metabolism and to provide a practical diagnostic algorithm for the evaluation of iron-deficient anemia.

Le diagnostic de l'anémie ferriprive (AF) ou l'anémie inflammatoire (AI) pure est aisé. Il devient plus délicat dans les situations complexes où coexistent les deux composantes car la plupart des marqueurs biologiques sont modifiés par l'inflammation. L'apport de nouveaux marqueurs biologiques permet de mieux préciser le diagnostic. Il persiste encore des zones d'ombre dans les situations difficiles au cours desquelles le raisonnement doit prendre en compte la situation clinique ainsi que les différents paramètres avec leurs caractéristiques et leurs limites.

Le but de cet article est de faire le point sur les marqueurs utilisés dans l'évaluation des troubles du métabolisme du fer au cours de l'anémie et de proposer un algorithme décisionnel pratique pour la démarche diagnostique.

INTRODUCTION

L'anémie est une pathologie fréquente dans la pratique quotidienne. Le contexte clinique peut être complexe, rendant ainsi son diagnostic et sa prise en charge difficiles. L'anémie ferriprive ou l'anémie inflammatoire, aussi appelées *anemia of chronic disease (ACD)* en anglais, sont les causes les plus fréquentes d'anémie non héréditaire.¹ Ces vingt dernières années ont apporté une meilleure compréhension du métabolisme du fer, permettant d'affiner l'indication à des explorations digestives invasives. Les modalités de suivi de la réponse au traitement martial ont aussi bénéficié de ces avancées.

L'érythropoïèse est un processus dont l'étape ultime est l'érythrocyte circulant. Il n'existe pas un marqueur unique pour

analyser les anomalies du bilan martial et ses conséquences sur l'érythropoïèse. Il est donc nécessaire d'avoir recours à plusieurs mesures ayant leurs propres caractéristiques pour évaluer les différentes étapes de l'érythropoïèse. Le myélogramme avec coloration de Perls est certes un gold standard mais est aussi un test invasif qui est de moins en moins utilisé pour le diagnostic de l'anémie ferriprive. Nous n'aborderons pas ici le chapitre de la carence en fer sans anémie ou le diagnostic différentiel des microcytoses en général.

PHYSIOPATHOLOGIE

Métabolisme du fer

L'organisme contient environ 4 g de fer chez un adulte. Il se répartit essentiellement dans l'hémoglobine (2,5 g), la ferritine (1 g) et d'autres protéines héminiques ou non héminiques (0,5 g). Le pool de fer plasmatique médié par la transferrine ne représente que 3 mg environ. Il n'y a pas de mécanisme actif d'excrétion du fer mais uniquement une élimination par desquamation des cellules intestinales ou de la peau. Cette élimination représente environ 1 mg/j pour un adulte. Le fer provient exclusivement des apports alimentaires qui apportent environ 10 à 15 mg de fer par jour. Seule une faible fraction est réellement absor-



bée, à savoir environ 1 mg/j pour un adulte. L'absorption du fer par le tube digestif dépend avant tout de sa disponibilité et de sa forme moléculaire. L'absorption du fer à la surface apicale de l'entérocyte est assurée par une protéine appelée DMT1 (*divalent metal transporter 1*) qui participe à sa réduction ($\text{Fe}^{+++} \rightarrow \text{Fe}^{++}$). Une fois dans l'entérocyte, le fer peut être stocké sous forme de ferritine ou être exporté à la surface basolatérale de l'entérocyte par une autre protéine appelée ferroportine où il est à nouveau oxydé ($\text{Fe}^{++} \rightarrow \text{Fe}^{+++}$) pour se fixer rapidement à la transferrine circulante au contact de la surface basolatérale de l'entérocyte.²⁻⁴

Etiologies de la carence en fer et de l'anémie ferriprive

La carence en fer est le déficit nutritionnel le plus fréquent dans le monde. Des défauts d'apport ou d'absorption (malnutrition, végétarisme, gastrite atrophique, chirurgie de l'obésité), une demande accrue (croissance, grossesses) ou un excès de perte (spoliation) sont parmi les causes fréquentes. L'anémie microcytaire est le stade ultime d'un processus qui commence par un manque de fer fonctionnel où la demande dépasse l'offre, suivi d'une diminution des réserves en fer.

Anémie inflammatoire

Tout état inflammatoire, *a fortiori* s'il se prolonge, peut aboutir à une anémie, qu'il s'agisse de maladies infectieuses, néoplasiques ou systémiques. L'inflammation induit de nombreux changements cytokiniques, avec pour conséquence une augmentation de la synthèse de ferritine et une diminution de celle de la transferrine.⁵ L'augmentation de production d'IL-6 augmente les taux d'hepcidine, une molécule centrale dans l'homéostasie du fer. En effet, l'hepcidine interagit avec la partie extracellulaire de la ferroportine en jouant le rôle de «bouchon», empêchant ainsi le passage du fer dans le sang et le relargage de fer par les macrophages et les hépatocytes (figure 1). Les principaux mécanismes de régulation de l'hepcidine sont l'érythro-

poïèse, les stocks de fer, le fer sérique, l'hypoxie et l'inflammation (surtout médiée par l'interleukine 6).^{6,7} L'IL-6 diminue également le taux de production d'EPO. Ces changements expliquent le tableau de l'anémie inflammatoire qui peut, dans la moitié des cas, être microcytaire et hypochrome.

DIAGNOSTIC ET EXAMENS COMPLÉMENTAIRES

Bilan martial

Le bilan martial demeure la première étape, même s'il a des limites. Si la ferritine garde une bonne sensibilité et une bonne spécificité lors de la carence martiale isolée, il n'en est pas de même pour le fer et la transferrine qui, même en dehors de tout état inflammatoire, sont sujets à des variations importantes qui rendent difficile l'interprétation des résultats.

La norme du taux de saturation de la transferrine est entre 20 et 40%. Une valeur < 15% est en faveur d'un manque de fer fonctionnel avec toutefois une sensibilité médiocre. En présence ou non d'un état inflammatoire, une ferritine < 30 µg/l est compatible avec une carence en fer. La ferritine est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation et son taux est surestimé dans cette situation. Néanmoins, un taux de ferritine supérieur à 100 µg/l rend une carence en fer peu probable même en présence d'un état inflammatoire. Dans la zone «grise» qui se situe entre 30 et 100 µg/l, le bilan martial seul ne permet pas de faire la part des choses. C'est ainsi que l'utilisation d'autres outils diagnostiques trouve sa place.⁸

Récepteurs solubles de la transferrine et leur index

Il existe une forme soluble du récepteur de la transferrine (sTfR – *soluble transferrin receptor*) résultant d'une réaction protéolytique du segment extracellulaire du récepteur membranaire. Son dosage est potentiellement utile pour distinguer une anémie ferriprive d'une anémie inflammatoire. 80% du taux sérique de sTfR provient de précurseurs érythropoïétiques (principalement des réticulocytes) alors que seulement 20% provient des tissus non érythropoïétiques. Le taux de sTfR est directement corrélé avec la quantité de récepteurs membranaires à la transferrine et reflète les besoins en fer de l'organisme pour l'activité érythropoïétique. Ainsi, dans la carence martiale pure, la ferritine sérique est abaissée et le récepteur soluble de la transferrine est augmenté, tandis que dans l'anémie inflammatoire, le récepteur soluble de la transferrine est normal mais la ferritine peut être normale ou augmentée. S'il y a simultanément un état ferriprive et un état inflammatoire, le dosage de la ferritine sera souvent normal et seule l'élévation du taux de récepteur soluble de la transferrine permettra de faire le diagnostic de carence martiale associée à l'état inflammatoire (tableau 1). Afin d'améliorer la valeur diagnostique de ces deux paramètres au cours des états inflammatoires, on peut utiliser le rapport sTfR/log ferritine. L'utilisation de cet index augmenterait la sensibilité et la spécificité de l'utilisation des valeurs de sTfR et de la ferritine dans l'identification du déficit en fer chez les patients ayant une inflammation chronique.^{9,10,11}

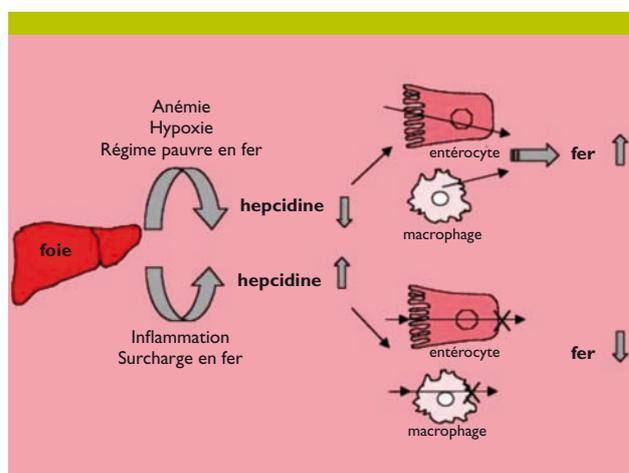


Figure 1. Axe hepcidine-ferroportine dans la régulation de l'homéostasie du fer

Reproduite avec accord de l'éditeur à partir de l'article: Beaumont C, Nicolas G, Vaulont S. L'hepcidine, un régulateur majeur du métabolisme du fer. *Hématologie* 2003;9:27-36.



Tableau 1. Evolution des différents paramètres biologiques au cours d'une anémie ferriprive (AF), inflammatoire (AI) et mixte (AF+AI)

Paramètres	AF	AI	AF+AI
Hémoglobine	↓	↓	↓
Fer	↓	↓	↓
Taux de saturation	↓	Normal ou ↓	↓
Ferritine	↓	Normal ou ↑	Normal ou ↓
sTfR	↑	Normal	↑
Index sTfR	↑	↓	Normal ou ↑
CHr	↓	Normal	↓
% HYPO	↑	Normal	Normal ou ↑
Hepcidine	↓	↑	Normal ou ↓

AF: anémie ferriprive; AI: anémie inflammatoire; sTfR: récepteurs solubles de la transferrine; Index sTfR: index des récepteurs solubles de la transferrine (récepteurs solubles/log ferritine); CHr: contenu en hémoglobine des réticulocytes, pg; %HYPO: pourcentage de cellules hypochromiques.

Pourcentage de globules rouges hypochromes (%HYPO) et contenu en hémoglobine des réticulocytes (CHr)

Le contenu moyen en hémoglobine (MCH) dans un globule rouge individuel est compris entre 26 et 34 pg. Un globule rouge est hypochrome si ce contenu moyen en hémoglobine est inférieur à 26 pg. Lorsque le pourcentage de globules rouges hypochromes dépasse 5%, cela marque un état ferriprive fonctionnel quel que soit l'état des réserves en fer. Le pourcentage des globules rouges hypochromes change lentement avec le développement d'un état ferriprive fonctionnel.

Par contre, le contenu en hémoglobine dans les réticulocytes varie beaucoup plus rapidement en présence d'un état ferriprive fonctionnel car la durée de vie d'un réticulocyte est nettement plus courte que celle d'un globule rouge. La charge hémoglobinique réticulocytaire (CHr) di-

minue ainsi significativement en cas d'état ferriprive fonctionnel récent. Il permet donc d'apprécier les changements précoces survenant dans l'érythropoïèse grâce au temps de circulation sérique des réticulocytes de 1-2 jours comparés à 120 jours pour les hématies. Le CHr permet également de suivre la réponse à une substitution ferrique (en lien avec la crise réticulocytaire à J5).^{8,12-14}

Hepcidine et son utilité diagnostique

Le dosage de l'hepcidine fera très probablement partie du bilan martial dans l'avenir. Pour le moment, bien que techniquement dosable, les difficultés d'harmonisation des méthodes de dosage de l'hepcidine font qu'aucun test de laboratoire n'est à ce jour validé pour une utilisation diagnostique en routine.¹⁵⁻¹⁷

STRATÉGIE DIAGNOSTIQUE

Les différents tests biologiques et leurs variations selon le mécanisme de l'anémie sont présentés dans le **tableau 1**. Il n'est actuellement pas établi que ces tests, en particulier les plus récents, améliorent la prise en charge thérapeutique et le pronostic des patients avec anémie.^{18,19} Ceci peut expliquer l'hétérogénéité du recours à ces tests selon les différents hôpitaux de Suisse romande (**tableau 2**).

Algorithme décisionnel (figure 2)

En présence d'une anémie (hémoglobine < 140 g/l chez l'homme et < 120 g/l chez la femme) non régénérative (seuil de réticulocytes < 50 G/l généralement admis) et suspecte d'être ferriprive, l'algorithme présenté dans la **figure 2** propose une démarche diagnostique pratique.

En présence ou non d'un état inflammatoire, une valeur de ferritine < 30 µg/l a démontré avoir la meilleure sensibilité/spécificité pour confirmer l'absence de réserve en fer. Une valeur de ferritine > 30 µg/l sans syndrome inflammatoire et > 100 µg/l avec syndrome inflammatoire permet raisonnablement d'estimer une réserve martiale correcte (à corrélérer à la situation clinique). La situation la plus complexe survient dans un contexte inflammatoire, lorsque la ferritine se trouve dans une zone grise entre 30-100 µg/l. L'index des récepteurs solubles à la transferrine permet alors de mieux préciser un état ferriprive associé. Si le sTfR

Tableau 2. Disponibilité des tests de laboratoire avec les valeurs normales dans les principaux sites hospitaliers romands

	GE	VD	NE	FR	VS	JU
Index sTfR	Oui	Oui	Oui	Seulement les sTfR et pas l'index	Seulement les sTfR et pas l'index	Seulement les sTfR et pas l'index
	< 1 et > 2	< 1 et > 2	< 1 et > 2	H: 2,2-5 mg/l F: 1,9-4,4 mg/l	0,83-1,76 mg/l	0,61-1,76 mg/l
%HYPO	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
CHr	Oui	Non	Oui	Non	Non	Non
	≥ 29 pg		≥ 29 pg			

sTfR: récepteurs solubles de la transferrine mg/l; Index sTfR: index des récepteurs solubles de la transferrine; CHr: contenu en hémoglobine des réticulocytes, pg; %HYPO: pourcentage de cellules hypochromiques.

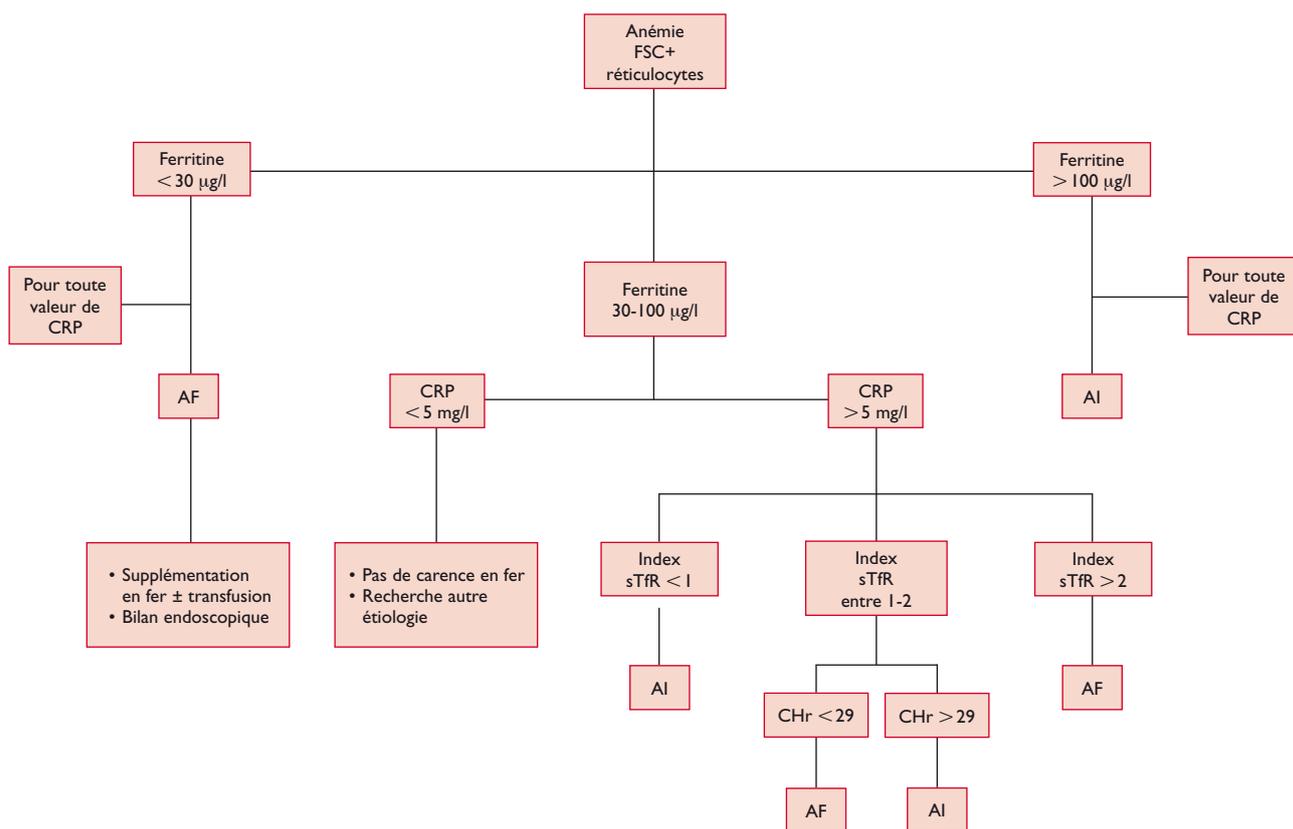


Figure 2. Algorithme décisionnel pour différencier une anémie ferriprive, inflammatoire et mixte

Anémie: F < 120 g/l, H < 140 g/l; FSC: formule sanguine complète; AF: anémie ferriprive; AI: anémie inflammatoire; index sTfR: index des récepteurs solubles à la transferrine; CHr: contenu en Hb des réticulocytes, pg.

est < 1, l'origine est plus probablement inflammatoire; en revanche, un index > 2 est bien corrélé avec une carence martiale concomitante.^{5,11} Persiste une zone intermédiaire entre 1 et 2 dans laquelle l'apport des index hématologiques, comme le CHr en combinaison avec l'index sTfR, permet d'apporter plus d'informations sur une carence martiale fonctionnelle ou vraie. Un CHr < 29 pg est en faveur d'un état ferriprive vrai (déficit d'hémoglobinisation des réticulocytes), alors qu'un CHr > 29 pg est en faveur d'une anémie ferriprive fonctionnelle.^{12,13}

CONCLUSION

Y croire «dur comme fer» pourrait être le message porté sur les perspectives diagnostiques et thérapeutiques dans le domaine du métabolisme du fer et des pathologies qui y sont liées. L'hepcidine est dans ce contexte un pion essentiel de l'échiquier, mais il restera à lui trouver sa place et son utilité à la lumière d'études à plus larges échelles. En attendant cet avènement, une stratégie diagnostique simple permet dans la plupart des cas d'évaluer la part ferriprive d'une anémie en évitant de recourir à un myélogramme. ■

Remerciements

(Par ordre alphabétique du centre mentionné):
 Nous remercions les personnes suivantes pour nous avoir communiqué les tests réalisés dans leurs laboratoires respectifs pour les différents hôpitaux cantonaux de Suisse romande:
 Fribourg: Dr Benoît Fellay, PhD (fellayb@h-fr.ch)
 Jura: Dr ès sc Charly Nusbaumer (chef du Service de laboratoire) (Charly.Nusbaumer@h-ju.ch)
 Neuchâtel: Dr Véronique Viète (cheffe laboratoire) (Veronique.Viète@ne.ch)
 Valais: Dr Michel F. Rossier, PD Biochimiste, chef du Service de chimie clinique et toxicologie (michel.rossier@hopitalvs.ch)
 Vaud: Pr Anne Angelillo-Scherrer (Anne.Angelillo-Scherrer@chuv.ch);
 Dr Olivier Spertini (Olivier.Spertini@chuv.ch).

Implications pratiques

- La ferritine reste un dosage fiable permettant de retenir un diagnostic d'anémie ferriprive pour des valeurs inférieures à 30 µg/l et de rejeter ce diagnostic pour des valeurs supérieures à 100 µg/l, indépendamment de l'état inflammatoire du patient
- Au cours des états inflammatoires et dans la zone grise de la ferritinémie (30-100 µg/l), de nouveaux tests peuvent être utiles mais n'ont pas encore été validés en termes de prise en charge globale du patient



Bibliographie

- 1 Lambert JF, Beris P. Pathophysiology and differential diagnosis of anaemia. In: Beaumont C, Bérís P, Beuzard Y, Brugnara C. The Handbook on disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. Paris: European school of haematology, 2009;108-41.
- 2 Beaumont C, Vaulont S. Iron homeostasis. In: Beaumont C, Bérís P, Beuzard Y, Brugnara C. The Handbook on disorders of erythropoiesis, erythrocytes and iron metabolism. Paris: European school of haematology, 2009;489-509.
- 3 Wessling-Resnick M. Iron homeostasis and the inflammatory response. *Ann Rev Nutr* 2010;30:105-22.
- 4 Zhang AS, Enns C. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009;207-14.
- 5 Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005;352:1011-23.
- 6 * Ganz T. Hepcidin and iron regulation, ten years later. *Blood* 2011;117:4425-33.
- 7 Fleming M. The regulation of hepcidin and its effects on systemic and cellular iron metabolism. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2008;151-8.
- 8 Herklotz R, Huber A. Diagnostic de laboratoire des troubles du métabolisme du fer. *Forum Med Suisse* 2010;500-7.
- 9 Markovic M, Majkic-Singh N, Subota V. Usefulness of soluble transferrin receptor and ferritin in iron deficiency and chronic disease. *Scand J Clin Lab Invest* 2005;65:571-6.
- 10 Mast AE, Blinder MA, Gronowski AM, et al. Clinical utility of the soluble transferrin receptor and comparison with serum ferritin in several populations. *Clin Chem* 1998;44:45-51.
- 11 Punnonen K, Irljala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptor and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997;89:1052-7.
- 12 Brugnara C. Reticulocyte cellular indices: A new approach in the diagnosis of anemias and monitoring of erythropoietic function. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2000;37:93-130.
- 13 * Mast AE, Blinder MA, Lu Q, et al. Clinical utility of the reticulocyte hemoglobin content in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 2002;99:1489-91.
- 14 Goodnough LT, Nemeth E, Ganz T. Detection, evaluation, and management of iron-restricted erythropoiesis. *Blood* 2010;116:4754-61.
- 15 Nemeth E. Targeting the Hepcidin-Ferroportin axis in the diagnosis and treatment of anemias. *Advances in Hematology*, Volume 2010, Article ID 750643, 9 pages.
- 16 Thomas C, Kobold U, Thomas L. Serum hepcidin-25 in comparison to biochemical markers and hematological indices for the differentiation of iron-restricted erythropoiesis. *Clin Chem Lab Med* 2011;49:207-13.
- 17 Waldvogel S, Canellini G, Lyon N, et al. Application of a commercially available competitive immunoassay to hepcidin quantification: What does it bring to clinical hematology? *Forum Med Suisse* 2010;10(Suppl. 50):94S. Annual meeting of the Swiss Society of Hematology; poster presentation.
- 18 * Thomas C, Thomas L. Biochemical markers and hematologic indices in the diagnosis of functional iron deficiency. *Clin Chem* 2002;48:1066-76.
- 19 Brugnara C. Iron deficiency and erythropoiesis: New diagnostic approaches. *Clin Chem* 2003;49:1573-8.

* à lire

** à lire absolument