

Fer & Inflammation:

Sigismond LASOCKI

Pole d' Anesthésie-Réanimation
CHU Angers
INSERM U777 – Université d' Angers

JFN – Reims – 8 Décembre 2011

Fer & Inflammation: *mariage impossible?*

Sigismond LASOCKI

Pole d' Anesthésie-Réanimation
CHU Angers
INSERM U777 – Université d' Angers

JFN – Reims – 8 Décembre 2011

Conflits d'intérêt



Anémie(s) de l'inflammation

- 2^{nde} cause d'anémie après la CM.
- 1^{ère} cause chez les patients hospitalisés”
- Concerne beaucoup de pathologie:
 - *Cancer*
 - *Maladies infectieuses*
 - *Maladies autoimmunes...*

Anémie de l'inflammation & Fer

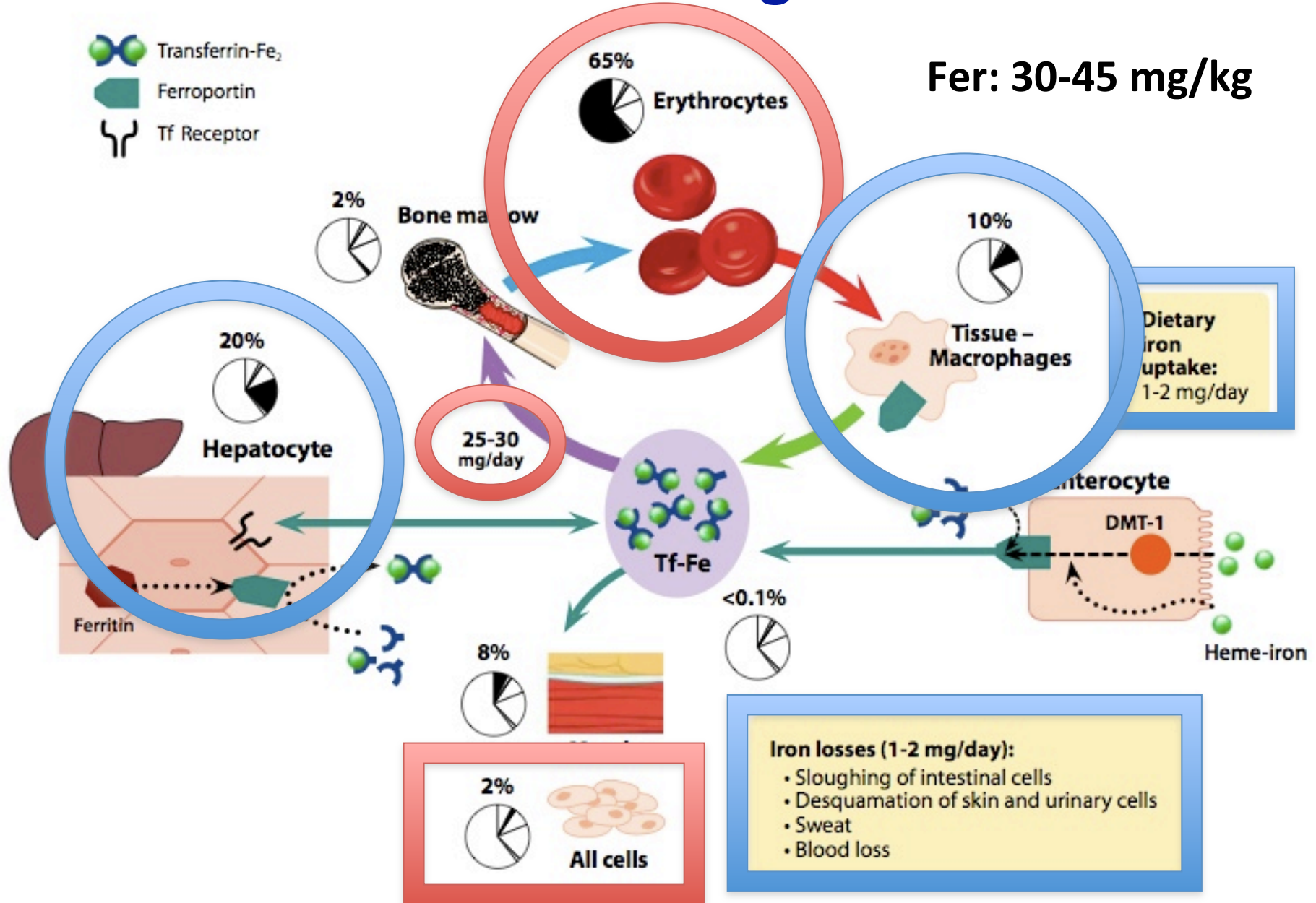
Anémie normochrome, normocytaire, arégénérative (WHO):

- Homme Hb < 130 g/l
- Femme Hb < 120 g/l

- **Fer sérique bas**
- *Transferrine normale / basse*
- **Saturation Tf basse**
- **Ferritine augmentée**

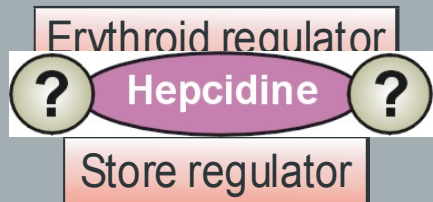
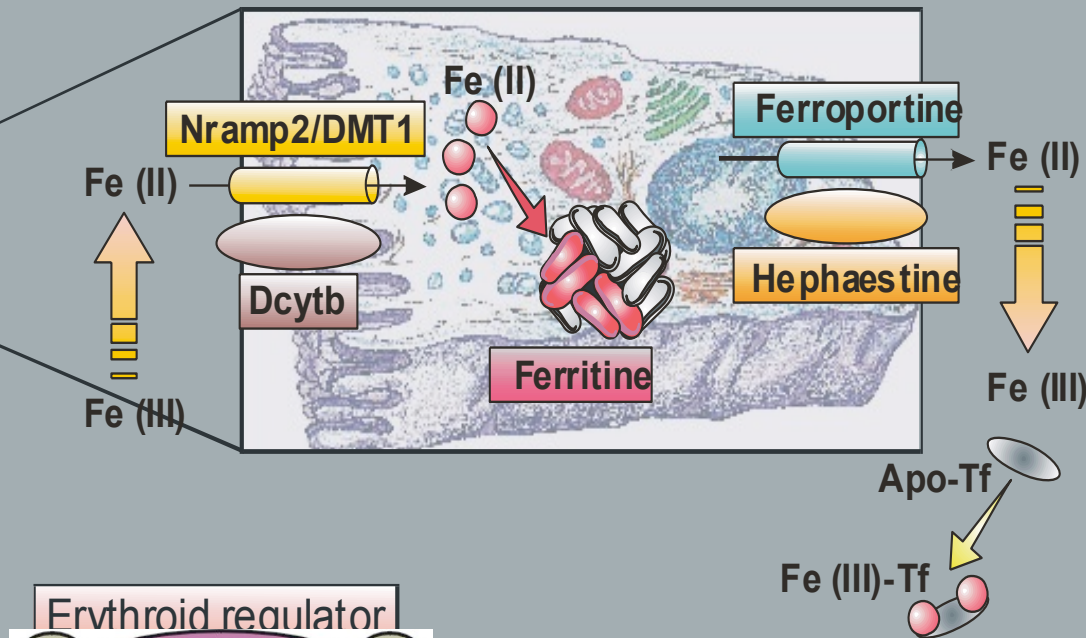
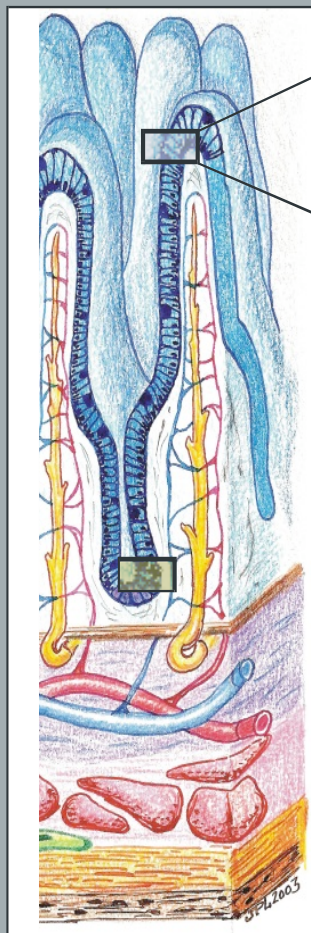
= Pas de Fer! ?

Le fer dans l'organisme

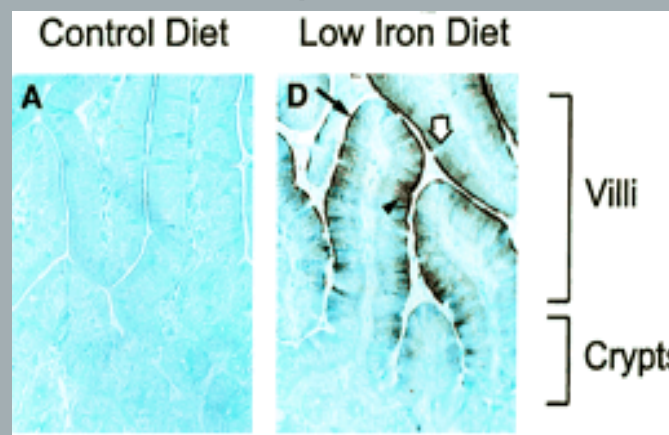


Absorption intestinale du fer

Villosités duodénales



Nramp2/DMT1



Stimulation de l'érythropoïèse

- Érythropoïétine
- Saignements...

Carence martiale

Surcharge en Fer

Inflammation

FOIE

Hepcidine



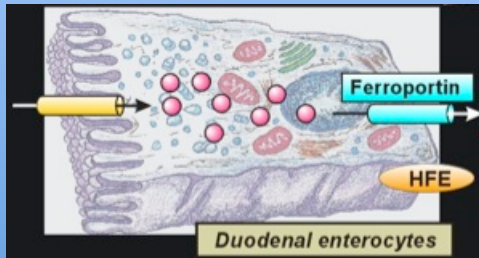
Apo-Tf

Fe-Tf

Ferroportine

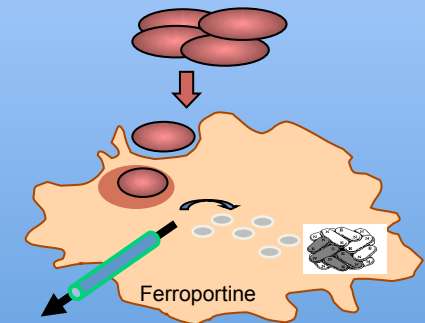
Ferritine

Entérocytes Duodénaux



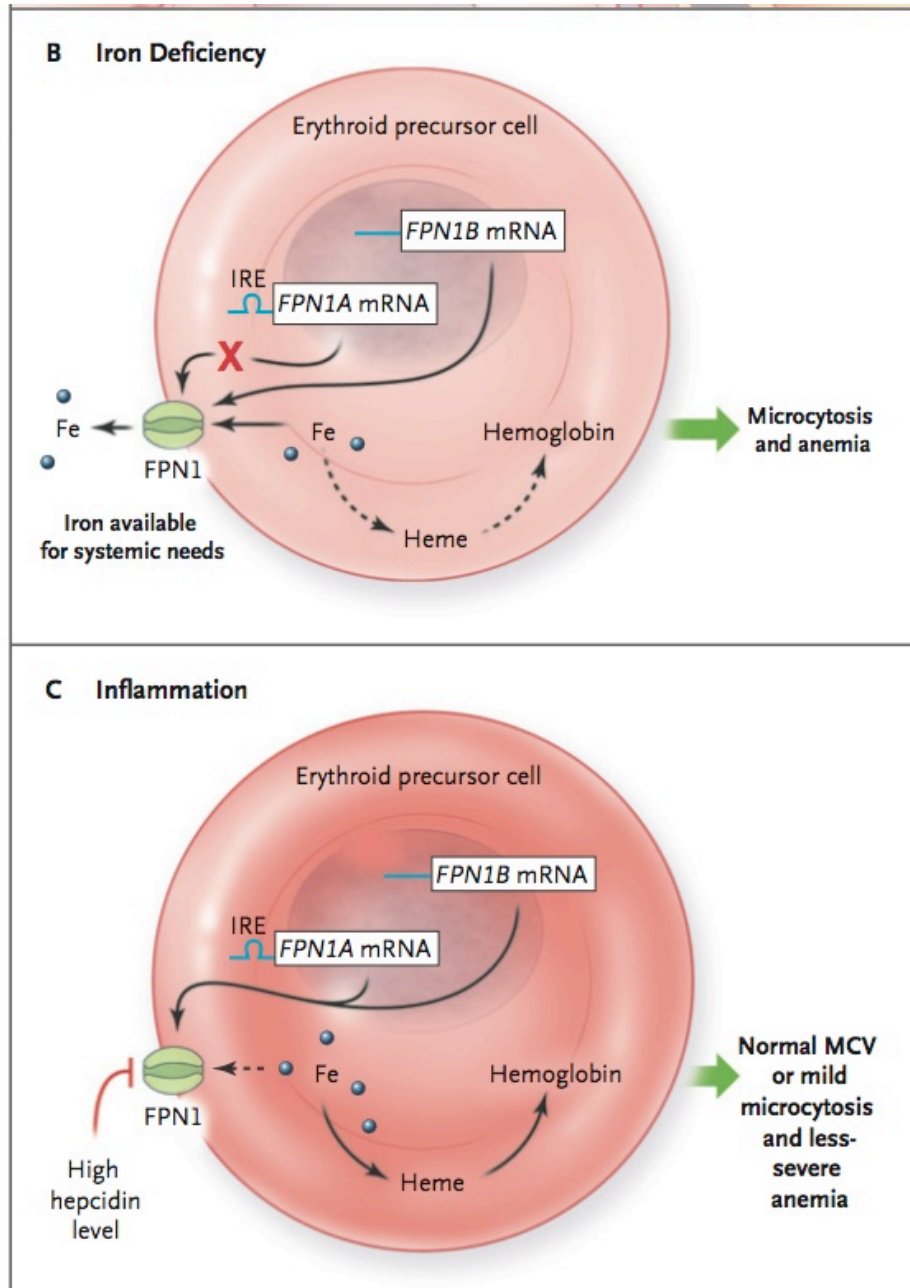
Absorption digestive du fer

Macrophages Tissulaires



Recyclage Fer hémique

« Rôle » de la ferroportine pour l'érythropoïèse durant l'inflammation



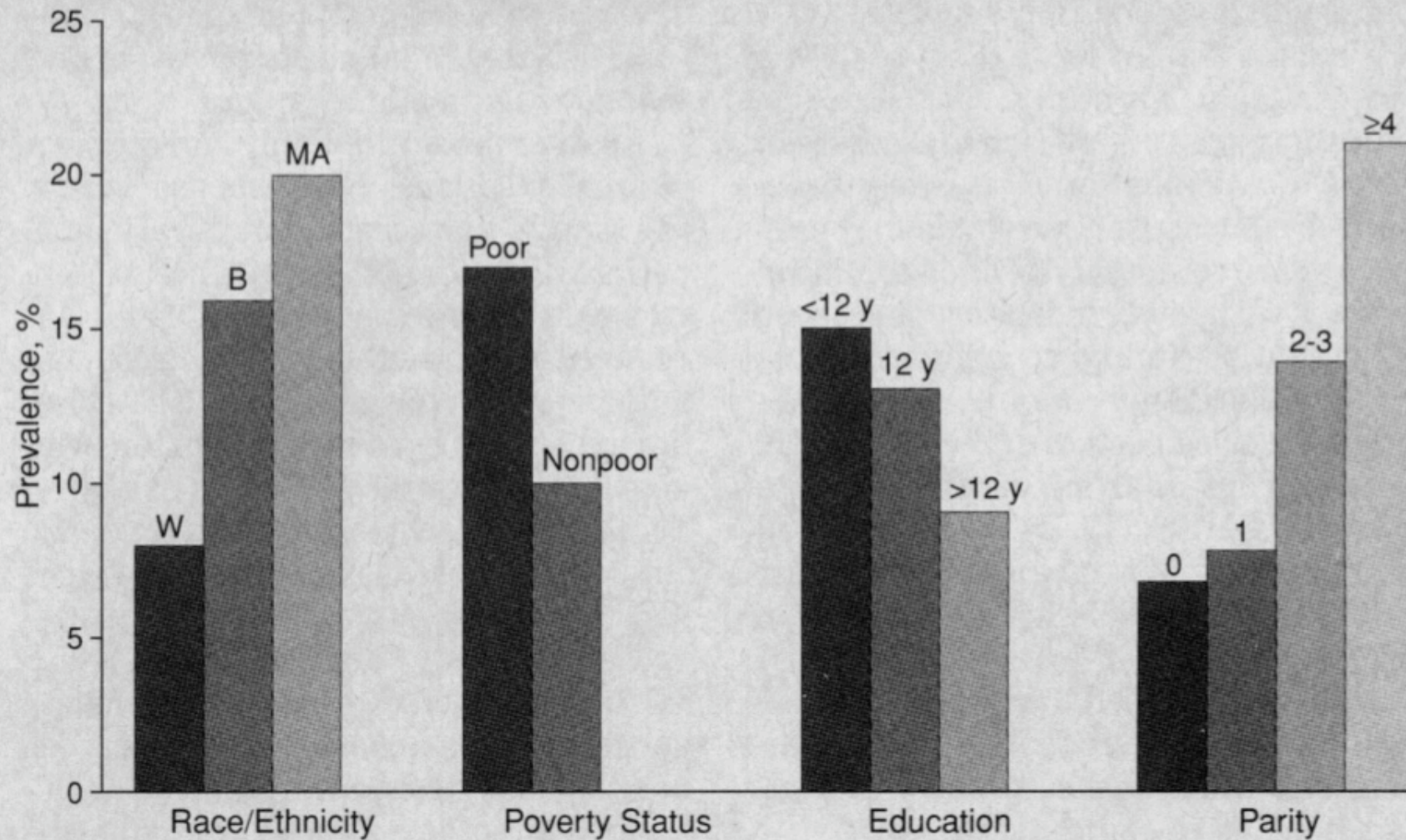
- Le métabolisme du fer est régulé principalement par l' **hepcidine**.
- L' **hepcidine** est une hormone **hyposidérémiante**.
- **Inflammation et carence martiale** régulent l' **hepcidine** de manière **opposée**

Carence martiale en situation inflammatoire

- **Prévalence de la carence martiale?**
- Pourquoi ne pas donner du fer?
- Comment faire le diagnostic de CM?

Prévalence de la Carence Martiale?

- Dans la population « générale » (étude NHANES III):
 - *Homme* \approx 1-4 %
 - *Femme* \approx 5-10%
- Dépendante de beaucoup de facteurs:
 - *âge,*
 - *ethnique,*
 - *CSP...*



Prevalence of iron deficiency by selected variables, 20- to 49-year-old women, all races. W indicates non-Hispanic white; B, non-Hispanic black; and MA, Mexican American.

Prévalence de la Carence Martiale

- Prévalence beaucoup plus importante chez les « malades »:
 - Patients agés (pré-op chirurgie hanche): **20%** (*Theusinger Anesthesiology 2007*)
 - **Anémie du cancer: 40 %** (*Thomas clinical chemistry 2002*)
 - Insuffisants cardiaques anémiques: **73%** (*Nanas J Am Coll Cardiol 2006*)
- Favorisée par:
 - *Saignements (K digestifs, prélèvements sanguins...)*
 - *Alimentation pauvre en fer héminique...*

Carence martiale en situation inflammatoire

- Prévalence de la carence martiale?
- **Pourquoi ne pas donner du fer?**
 - *Le fer n'est pas utilisable en présence d'inflammation.*
 - *Le fer est toxique*
 - *Le fer favorise les infections*
- Comment faire le diagnostic de CM?

Le fer est un élément paradoxal

- **Indispensable à la vie**
- Il permet le transport de l'oxygène
 - *Hémoglobine*,
 - *Myoglobine*

• Cofacteur de beaucoup de réactions enzymatiques,
• Constituant indispensable des protéines « hémiques » dont cytochromes



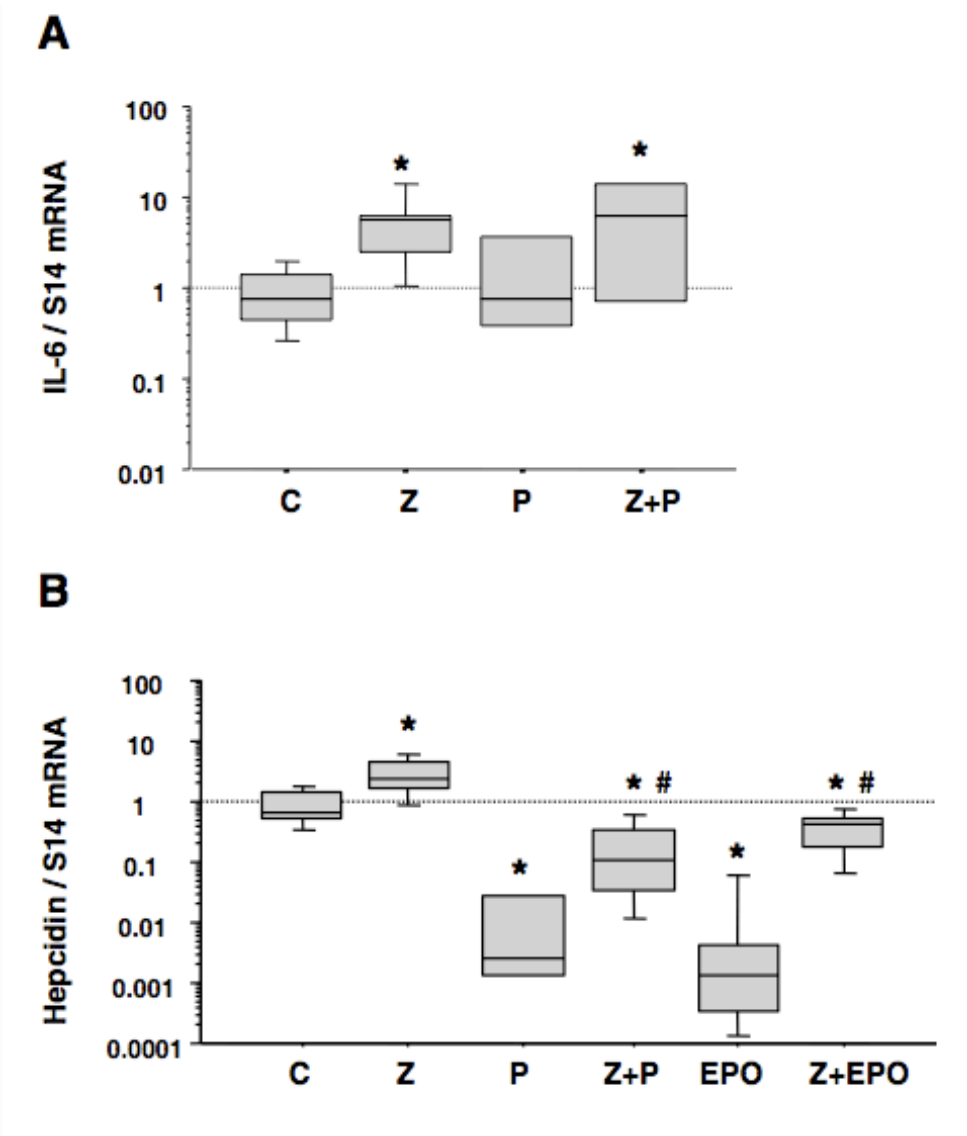
- **Potentiellement toxique**



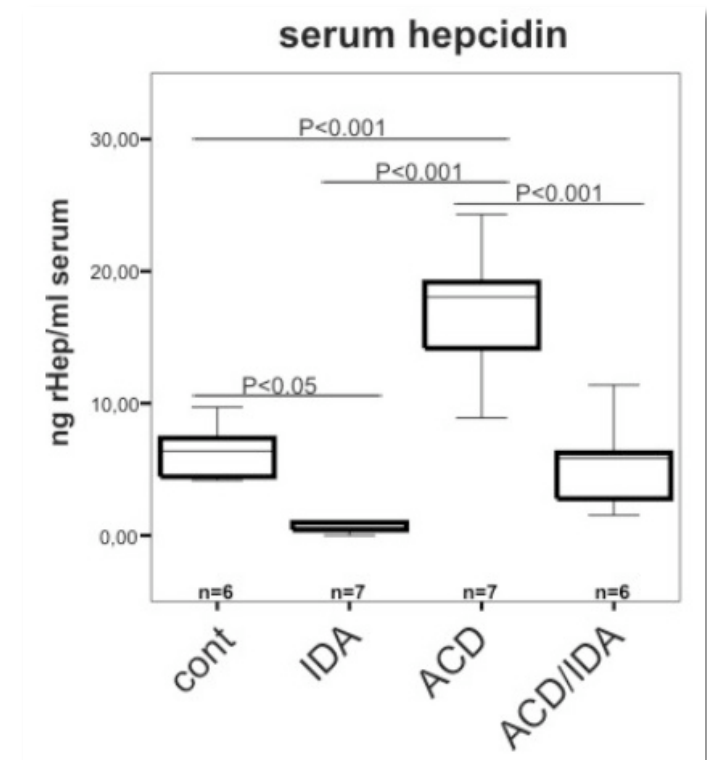
- Il peut générer un stress oxydant

• « Toxicité » utile pour les défenses de l'organisme (PN...)

La stimulation de l'érythropoïèse & la Carence Martiale répriment l'hepcidine même en présence d'inflammation

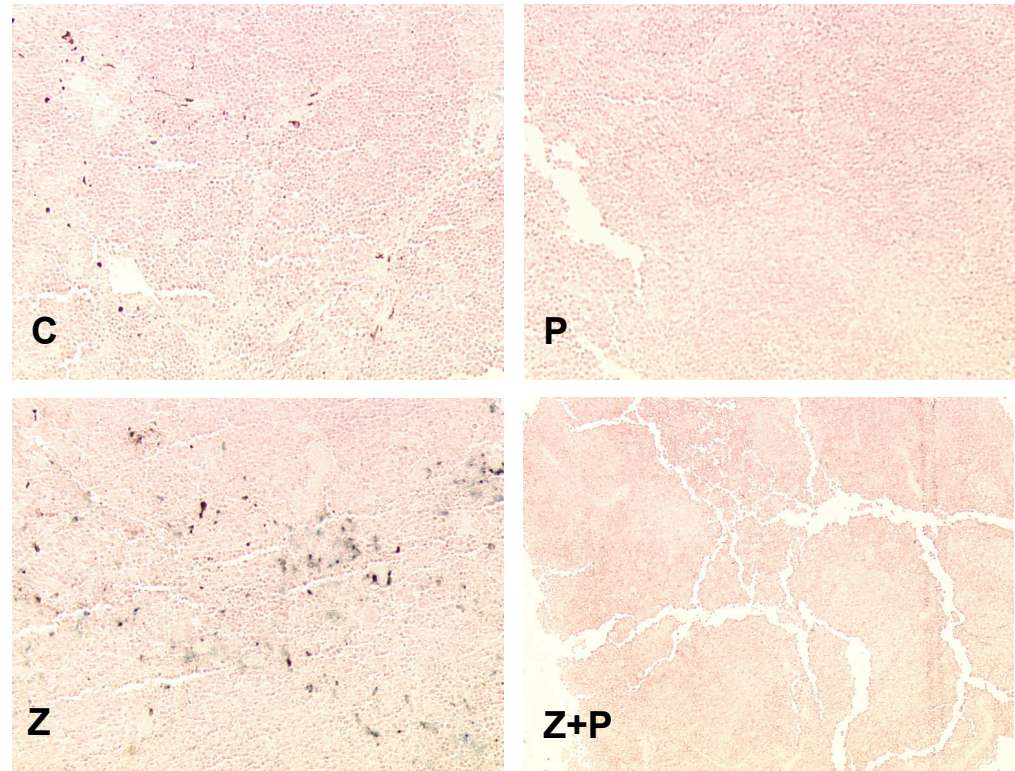
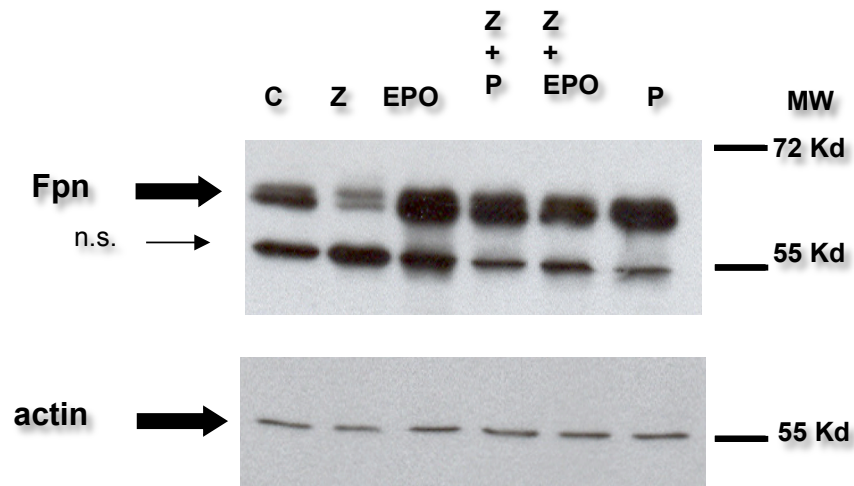


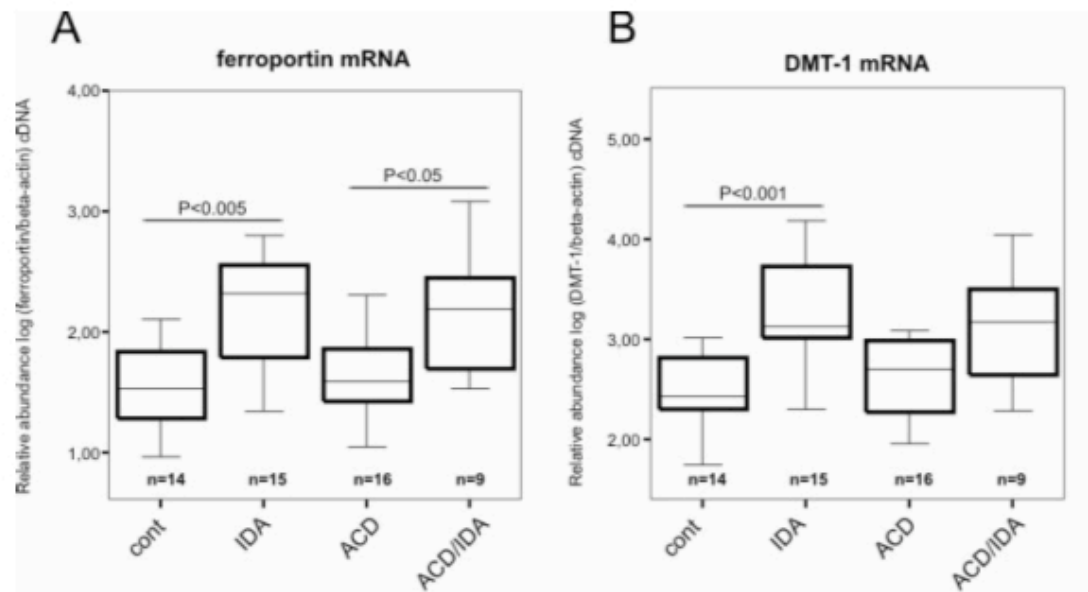
Lasocki *Critical Care Med* 2008



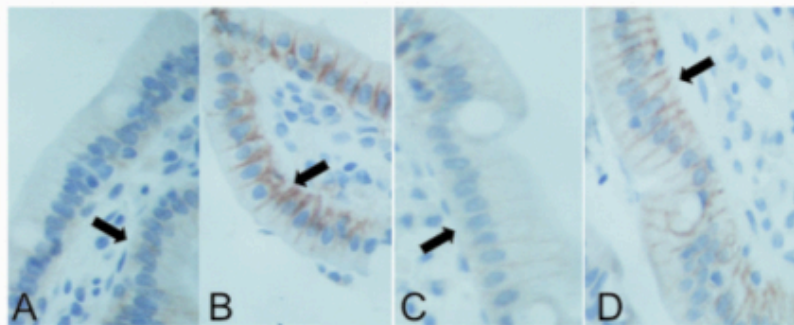
Theurl *Blood* 2009

Le fer splénique est mobilisable





C



Cont IDA ACD ACD/IDA

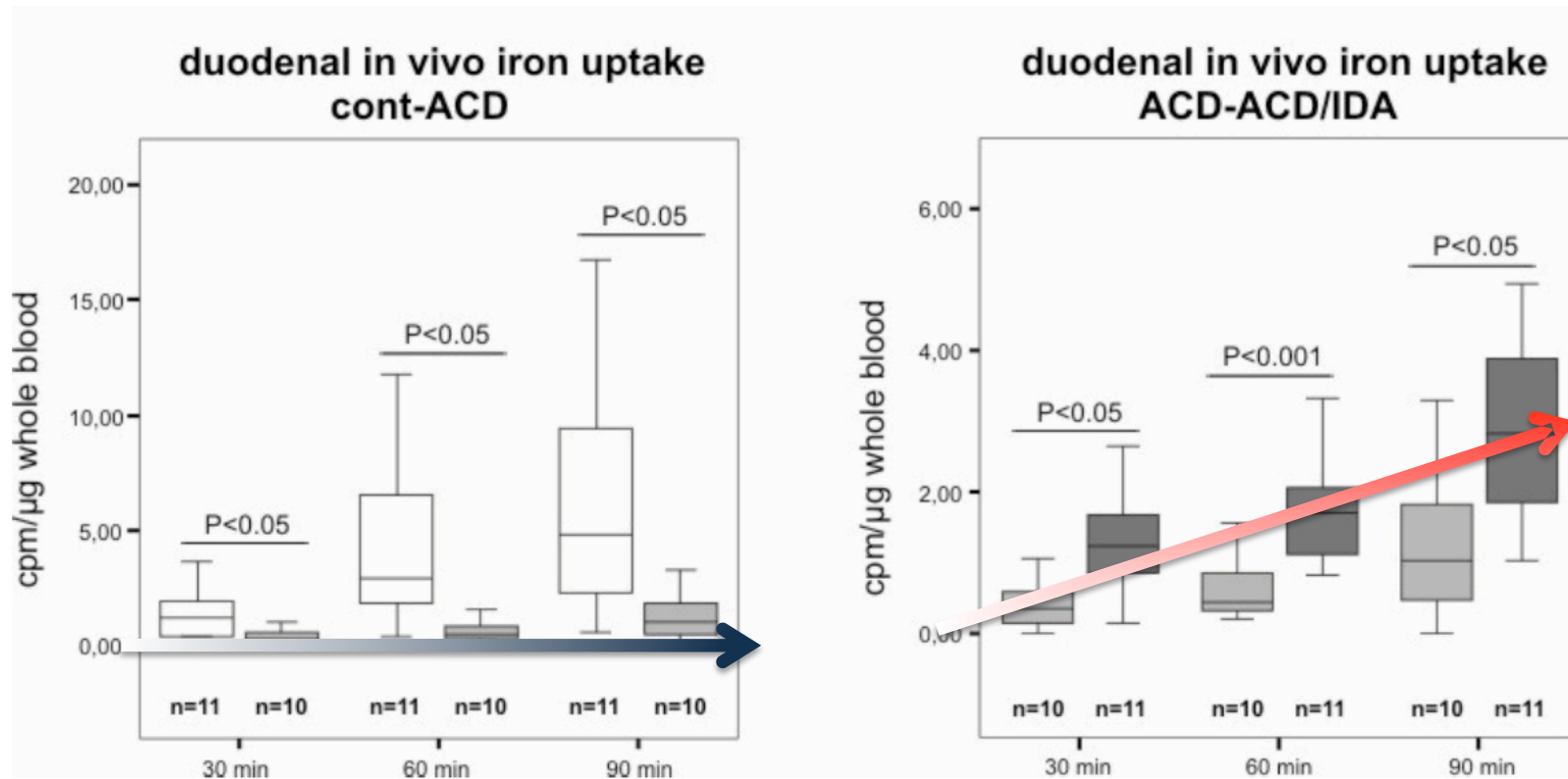
Hb [g/dl]	15	7,2	11,6	11,8
ferritin[μ g/l]	104	1,8	173	21,3
IL-6 [pg/ml]	7	4	254	54
hepcidin [ng/ml]	17,3	n.d.	172,8	n.d.

n.d. = not detectable

Transporteurs du fer chez les patients avec CM & ACD

- CM associée avec:
 - ↘ Hepsidine
 - ↗ ferroportine
- compatibles avec une absorption du fer

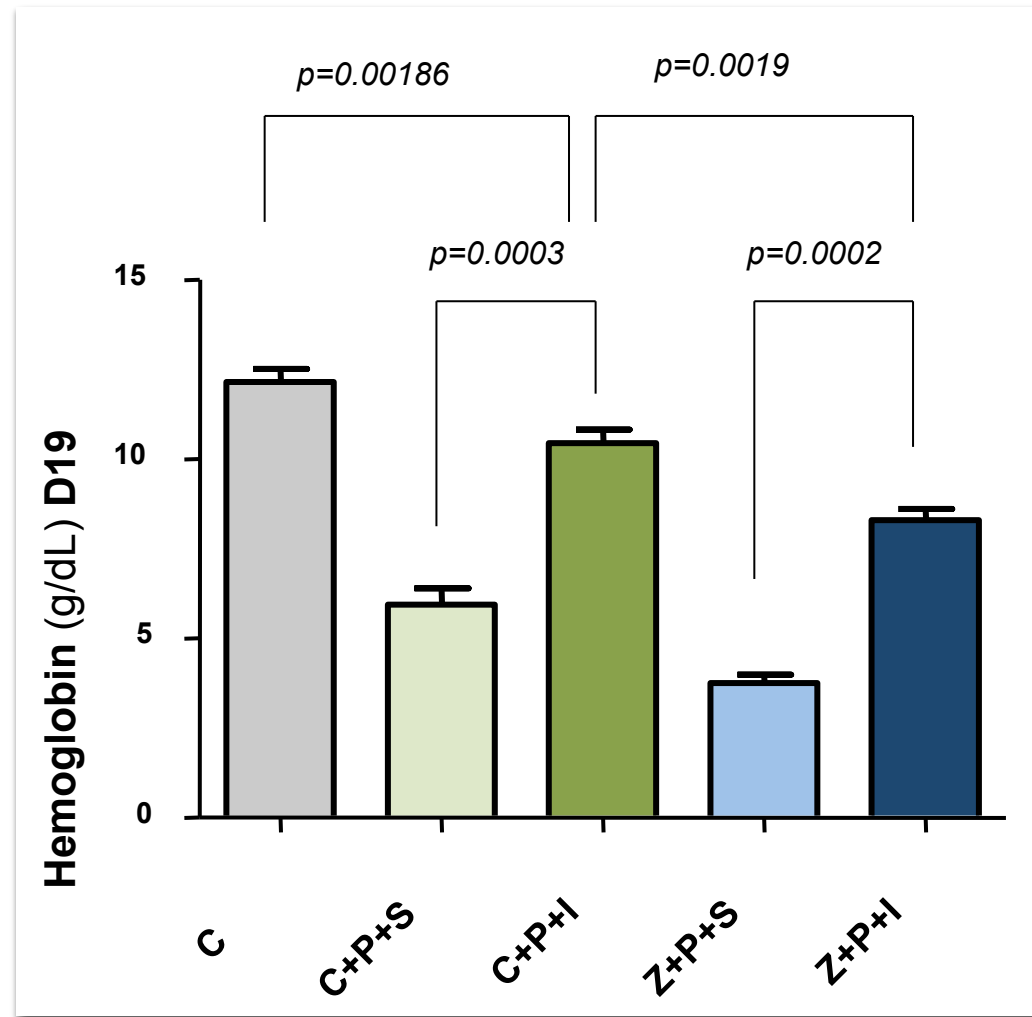
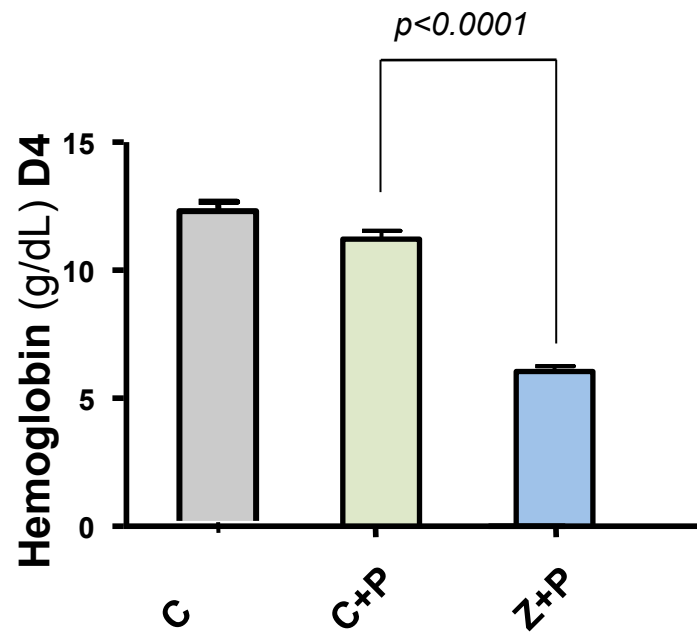
Absorption du fer (*modèle animal*)



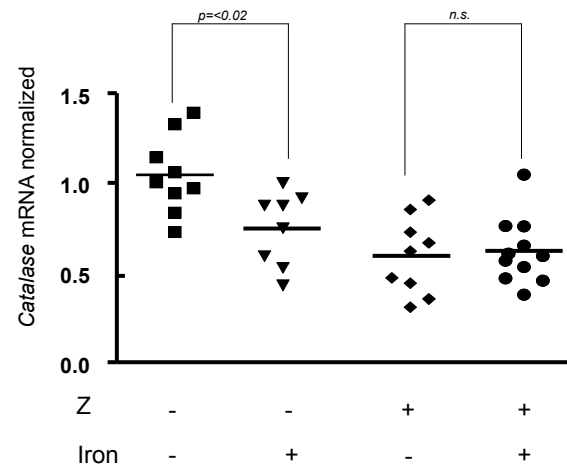
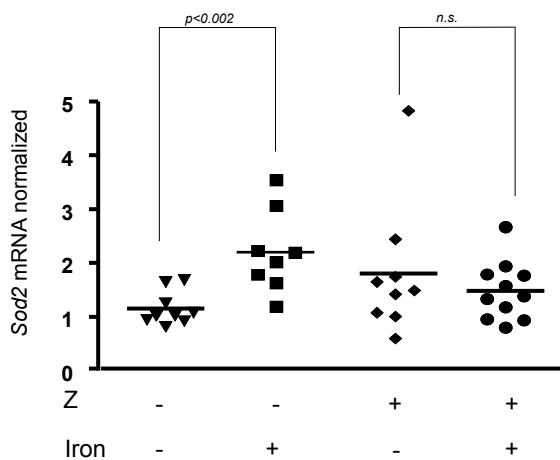
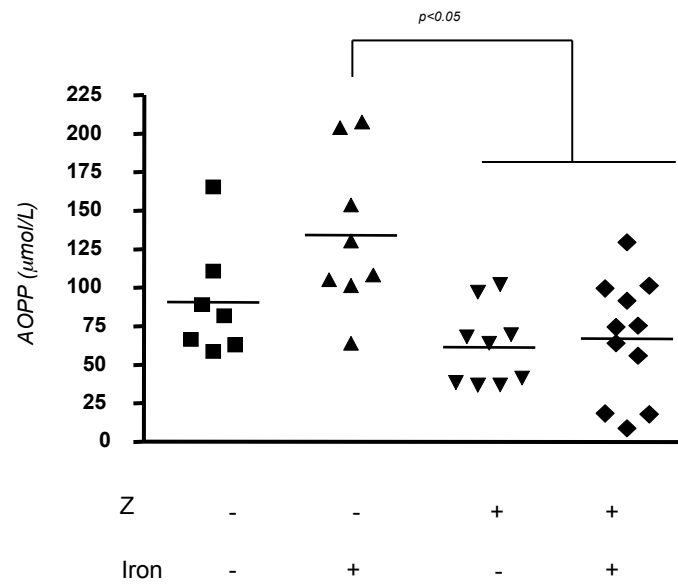
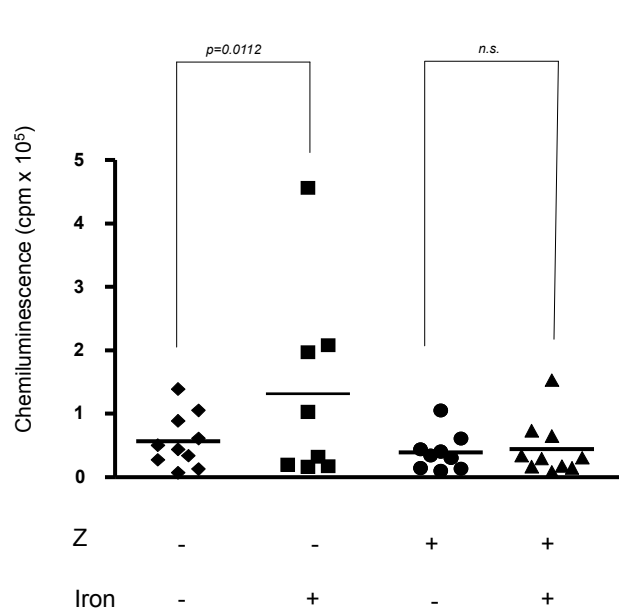
Il existe des situations complexes
associant **inflammation & déficit
en fer** où l'hépcidine est
réprimée.

(... et le fer utilisable ?)

Le Fer IV permet une correction partielle de l'anémie

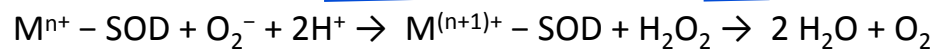


Le FER n'induit pas plus de Stress Oxydant



SOD2

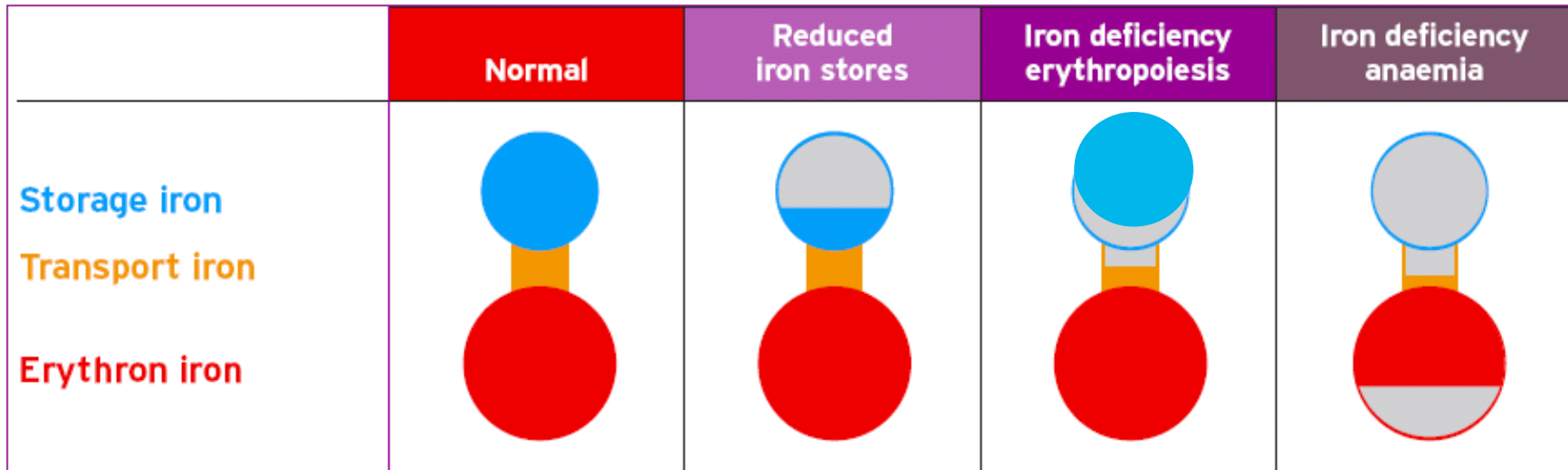
Cat



Carence martiale en situation inflammatoire

- Prévalence de la carence martiale?
- Pourquoi ne pas donner du fer?
- **Comment faire le diagnostic de CM?**

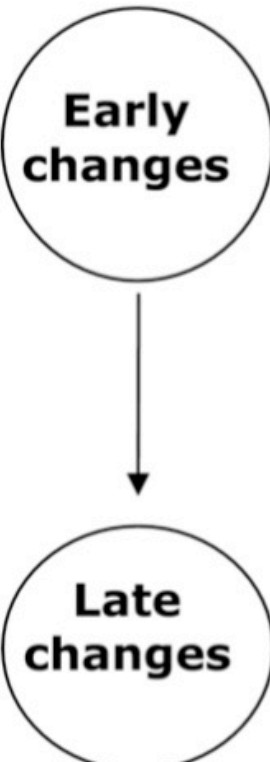
La Carence Martiale est un continuum



- L' anémie est un signe tardif
- La carence martiale est associée à d' autres symptômes
 - *Fatigue*
 - *Troubles des phanères...*

Les marqueurs biologiques « standards »

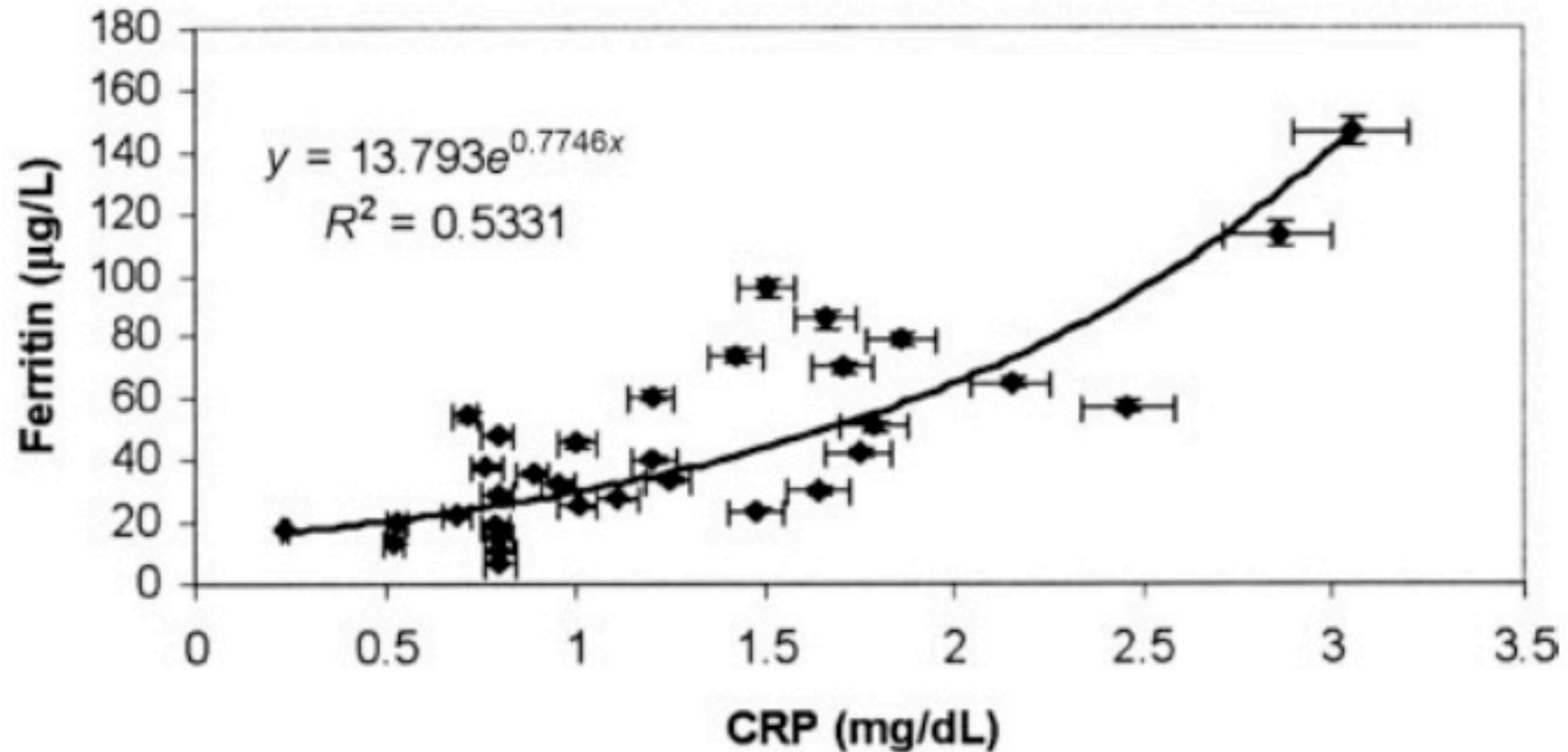
Table 2 Laboratory Abnormalities in Iron Deficiency

	Laboratory Test	Laboratory Finding
 <p>Early changes</p>	Ferritin	<40 µg/L
	Serum iron	<50 µg/dL
	Transferrin saturation	<15%
	Total iron-binding capacity	>450 µg/dL
	Red cell count	<4 × 10 ⁶ /mm ³
	Red cell distribution width	>14.5%
<p>Late changes</p>	Mean corpuscular volume	<80 fl
	Hemoglobin	<13 g/dL, males <12 g/dL menstruating females

Ferritine basse
=
Réserves basses

Tsat basse
=
Défaut d'apport

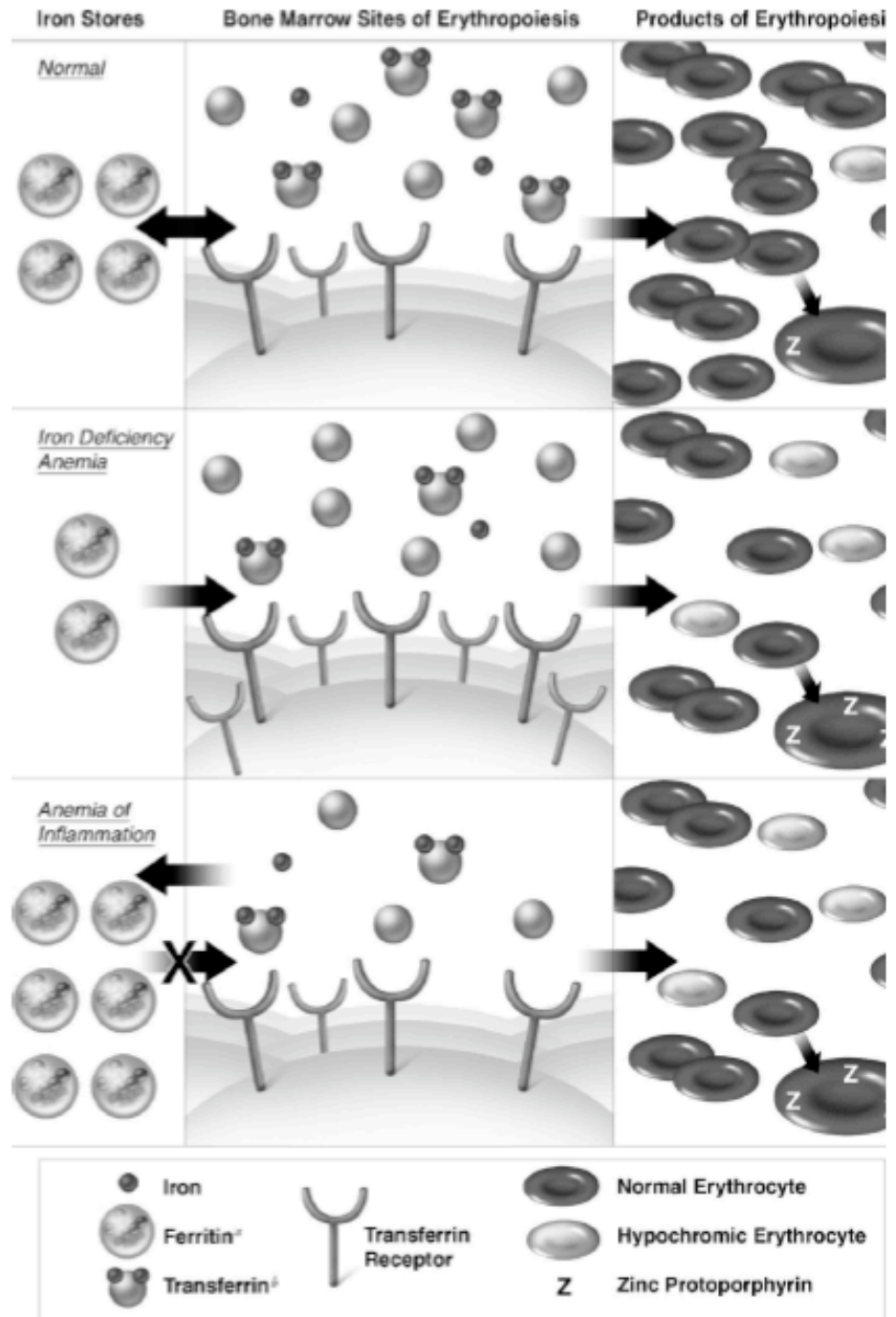
La ferritine n'est plus utilisable en cas d'inflammation...



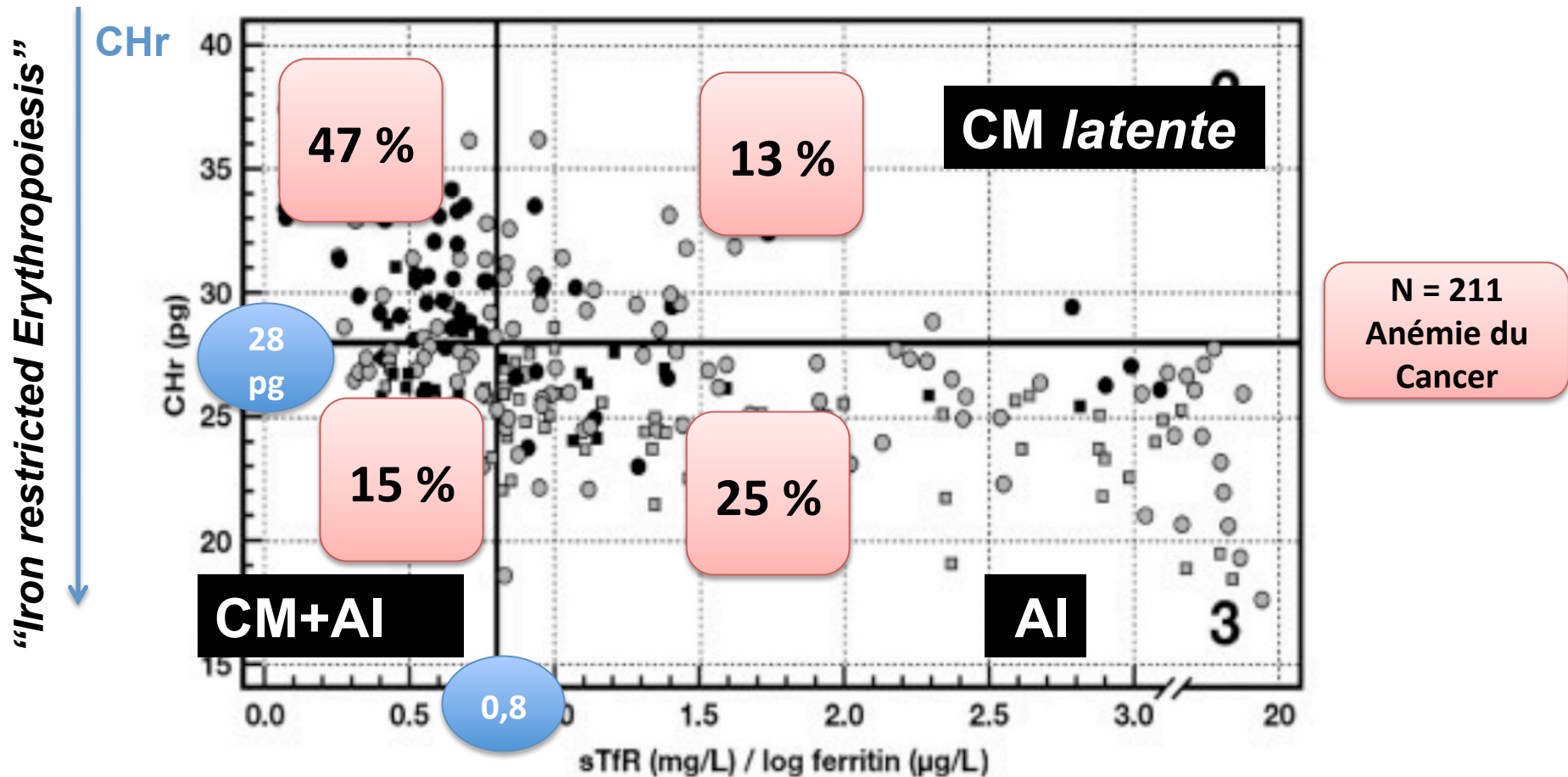
n= 616 enfants américains et guatémaltais inclus dans des études observationnelles

Quels sont les marqueurs de CM disponibles?

- Récepteur soluble à la Tf
- Zinc Proto-Porphyrine
- % de GR hypochrome
- Contenu Réticulocytaire en Hb



Combinaison: CHr & sTfR-log ferritin



Réserves en fer diminuées

sTfR/log ferritin

Thomas *clinical chemistry* 2002

Comment diagnostiquer la CM dans l'inflammation?

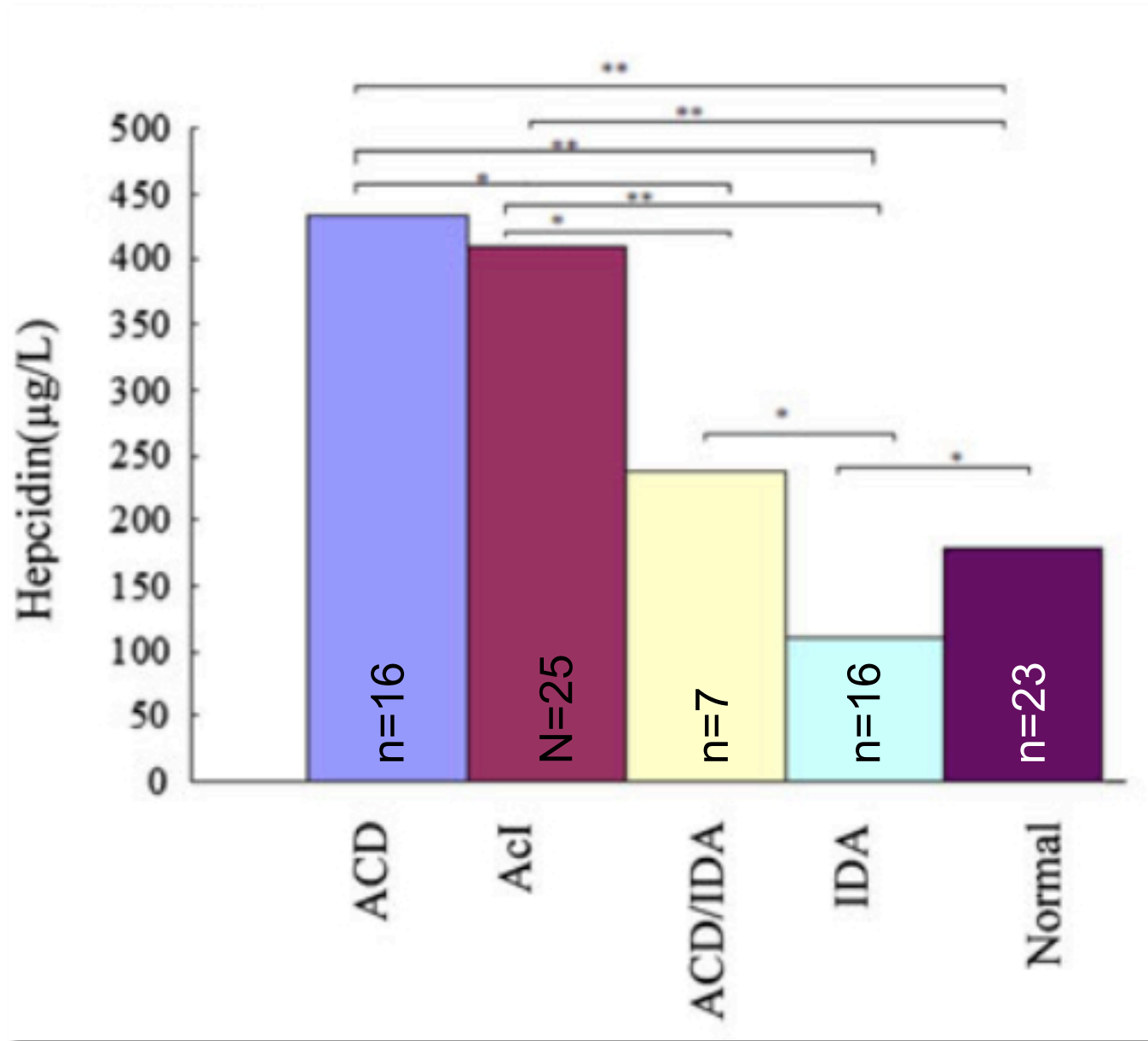
- Pas de “gold standard”
- **sTfR** semble être le meilleur marqueur, mais:
 - *Pas de référence universelle (entre les kits)*
 - *Pas de seuil universel validé*
- **L' Hpcidine** pourrait être un très bon marqueur
 - *Varie selon les réserves et la demande en fer*
 - *Pourrait indiquer que le fer est « mobilisable »*

L'hepcidine est réprimé chez certains patients de Réanimation

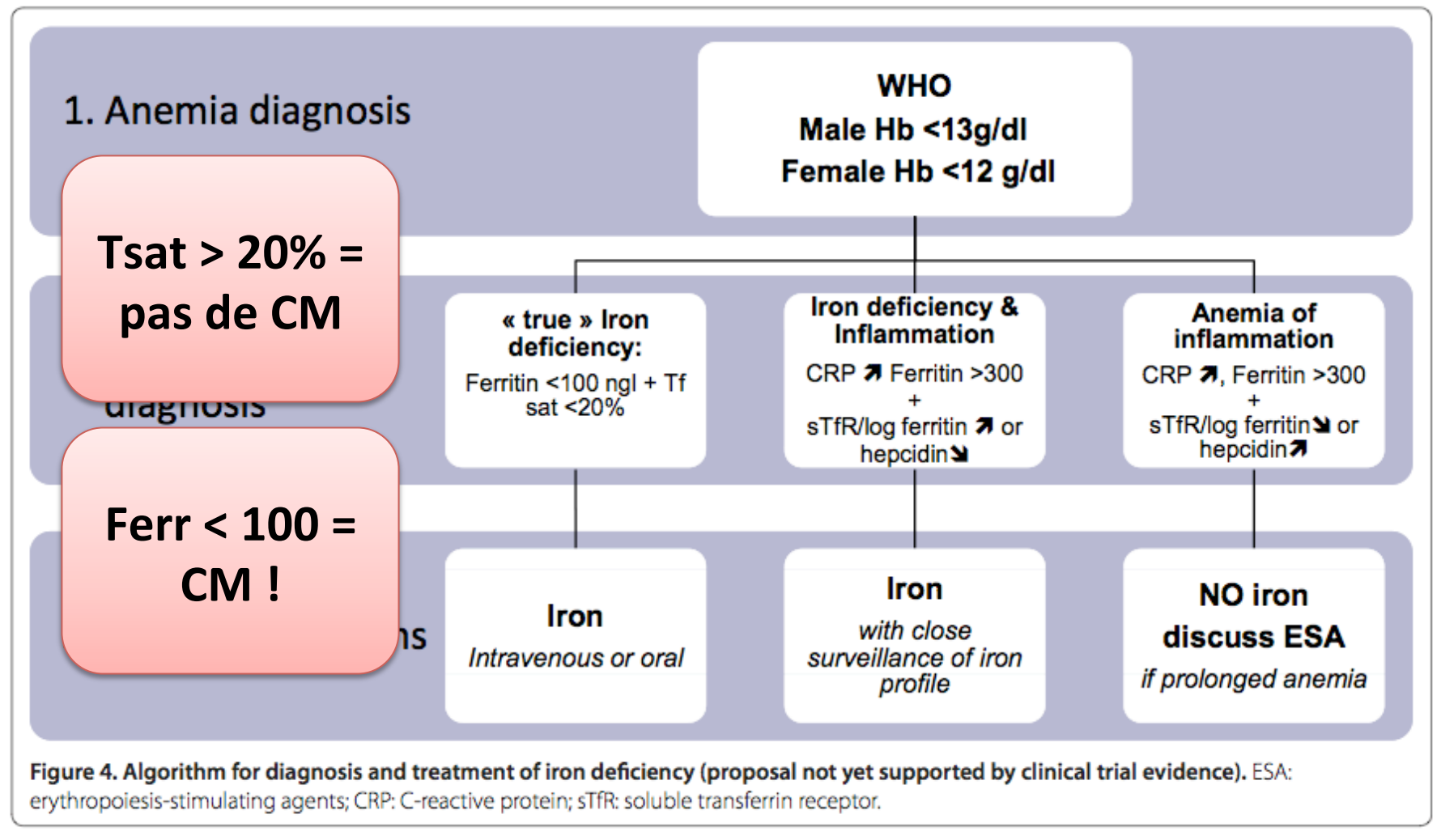
Table 2 Heparidin levels according to the iron profile at inclusion and during follow-up

	Patients (n)	Samples (n)	Heparidin (µg/l)
At study inclusion	48 ^a	48	
ID	5	5	152.2 [0.05–470.7]
No ID	42	42	380.5 [259.3–696.9]
Undefined	1	1	331.7
All screenings ^b	48	128	
True ID	2	5	<0.05
Inflammation	41	98	566.4 [297–1,040.1]
ID/I	11	18	185.4 [32.8–548.3]
Normal	5	7	117.4 [31.3–134.3]
Undefined	5	6	265.5 [132.4–448.8]
ID or not ^c			
ID	13	23	80.5 [0.05–548.3]
No ID	46	105	526.6 [246.7–891.4]

**Seuil
130 µg/l**

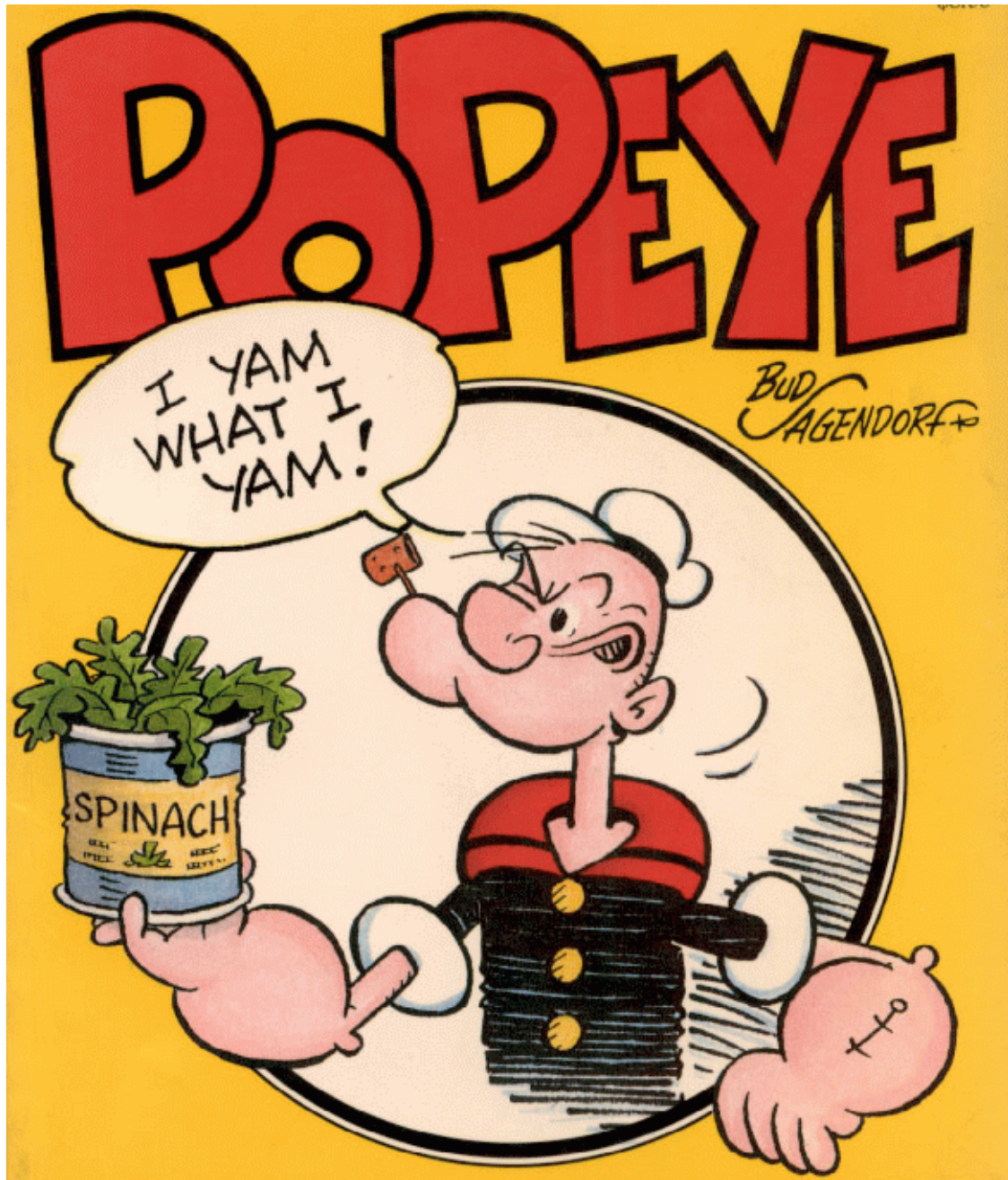


En pratique !



Conclusions

- L'inflammation induit la synthèse d'hepcidine, qui est hyposidérémiante.
- Mais, l'inflammation n'empêche pas toujours l'utilisation du fer.
- Le fer n'est pas toxique en présence d'inflammation.
- Il faut rechercher une CM si anémie ± fatigue
 - *Ferritine ≤ 100 et/ou Tsat < 20%*
 - *Intérêt du dosage RsTf/log ferritine...*
 - *Intérêt du dosage de l'hepcidine?....*



Merci

Ferinject & fatigue

- n=90 femmes pré-ménopause.
- Fatigue
- Ferritine < 50 µg/l et Hb ≥ 12 g/dl
- Ferinject 200 mg x 4 en 2 semaines ou placebo

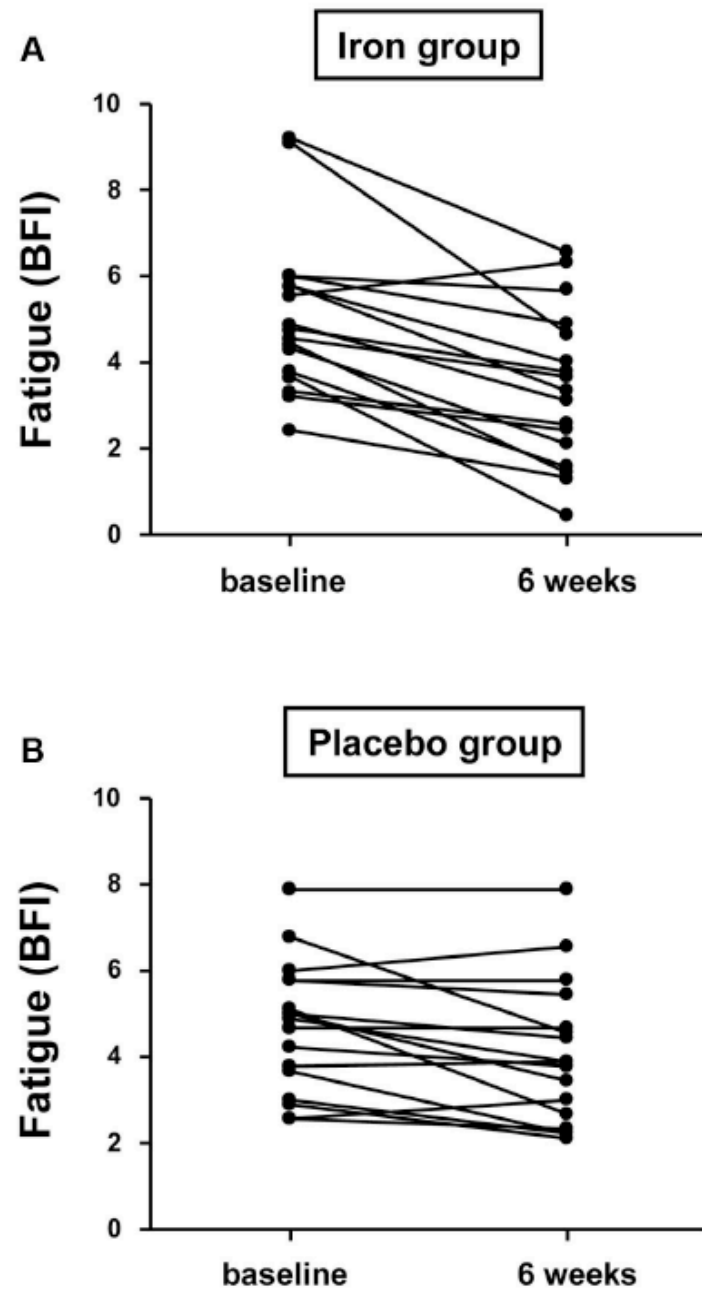


Figure 3. Change of fatigue in patients with baseline ferritin ≤ 15 ng/mL depending on the administration of iron or placebo ($P = .005$).